



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

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

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
USO DE ERITROPOYETINA PARA TRATAMIENTO DE
ANEMIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
CON NEOPLASIAS NO HEMATOLÓGICA**

**ALUMNO:
LUIS GERARDO CARRASCO RODRÍGUEZ**



**ASESORES:
DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Villahermosa, Tabasco, agosto 2017.



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.



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

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

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
USO DE ERITROPOYETINA PARA TRATAMIENTO DE
ANEMIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
CON NEOPLASIAS NO HEMATOLÓGICA.**

**ALUMNO:
LUIS GERARDO CARRASCO RODRÍGUEZ**

**ASESORES:
DRA. PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
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: LUIS GERARDO CARRASCO RODRÍGUEZ
FECHA: agosto 2017.

Villahermosa, Tabasco, agosto 2017.

Dedicatoria

A mi familia y maestros; a la niñez y a la curiosidad.

INDICE

I.	RESUMEN	6
II	ANTECEDENTES	7
III	MARCO TEORICO	13
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
V	JUSTIFICACION	25
VI	OBJETIVOS	26
	a. Objetivo general	26
	b. Objetivos específicos	26
VII	HIPOTESIS	27
VIII	METODOLOGIA	28
	a. Diseño del estudio.	28
	b. Unidad de observación.	28
	c. Universo de Trabajo.	28
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	28
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	29
	f. Estrategia de trabajo clínico	30
	g. Criterios de inclusión.	31
	h. Criterios de exclusión	31
	i. Criterios de eliminación	31
	j. Métodos de recolección y base de datos	31
	k. Análisis estadístico	32
	l. Consideraciones éticas	32
IX	RESULTADOS	33
X	DISCUSIÓN	37
XI	CONCLUSIONES	39
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
XIII	ORGANIZACIÓN	41
XIV	EXTENSIÓN	43
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
XVI	ANEXOS	43

Resumen

La anemia es una de las comorbilidades más frecuentes asociadas al cáncer. Impacta negativamente en el pronóstico, supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Su origen es multifactorial; su severidad, variable y el tratamiento con transfusión de hemoderivados es de índole temporal y no exento de riesgos.

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis es una alternativa para pacientes con neoplasias no hematológicas con anemia leve y moderada, la cual reduce la necesidad de transfusiones y ha demostrado mejorar las cifras de hemoglobina en los pacientes sometidos a quimioterapia.

Objetivo general: Valorar la eficacia de eritropoyetina recombinante humana como tratamiento de la anemia asociada a cáncer en pacientes pediátricos con neoplasia no hematológica.

Material y métodos: Estudio cuasi-experimental, tipo prospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron pacientes pediátricos con anemia asociada a neoplasia no hematológica a quienes se les aplicó eritropoyetina y se midió respuesta hematopoyética en dos semanas.

Resultados: Se aplicó eritropoyetina a 20 pacientes con neoplasia no hematológica y anemia leve a moderada, se midió la respuesta hematopoyética a las dos semanas, se excluyeron dos pacientes los cuales fallecieron por complicaciones no relacionadas con la administración de eritropoyetina. Se obtuvo respuesta hematopoyética en 66.66% de los pacientes. Se correlacionó la hemoglobina inicial con la hemoglobina final encontrando diferencia significativa ($t = -4.145$; $gl = 22$; $p = 0.0001$). El 100% de los pacientes que presentaron respuesta hematopoyética y mejoría en sus niveles de hemoglobina y hematocrito reportaron también mejoría al interrogatorio intencionado en búsqueda de síntomas de fatiga.

Conclusiones: El tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis es una alternativa eficaz en el tratamiento de la anemia asociada a neoplasias no hematológicas, reduciendo el número de transfusiones de concentrados eritrocitarios y las posibles complicaciones asociadas, no se registraron reacciones adversas con el tratamiento con eritropoyetina, se siguieron los lineamientos internacionales para administración de eritropoyetina en pacientes oncológicos con anemia. Es necesario un mayor número de pacientes y seguimiento a más largo plazo para determinar el impacto del tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis en la sobrevida de los pacientes con neoplasia no hematológica y anemia.

Palabras clave: Eritropoyetina, anemia asociada a cáncer, neoplasias no hematológicas, fatiga.

II ANTECEDENTES

El cáncer se considera como una enfermedad poco frecuente en la infancia y adolescencia en comparación con los adultos; sin embargo, representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre la población menor de 20 años.

Los tipos de cánceres más comunes en la edad pediátrica son la leucemia, tumores cerebrales y del sistema nervioso central, linfomas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, nefroblastoma, tumores óseos y de células germinativas gonadales.¹

En México, el cáncer de encéfalo y otras partes del sistema nervioso central es la segunda causa de morbilidad y mortalidad hospitalaria por cáncer para varones de 0 a 4 años de edad (cinco de cada 100,000 niños de ese grupo de edad), mientras que para los grupos de edad de entre 6 a 14 años, el segundo lugar lo ocupa el cáncer de tejido linfático y afines. Para población de entre 15 a 19 años, el cáncer de células germinales es la segunda causa de morbilidad hospitalaria.²

La anemia, definida como una concentración no fisiológica de hemoglobina, ocurre con frecuencia en pacientes con cáncer, en particular como consecuencia de la quimioterapia (anemia inducida por quimioterapia o CIA) y puede impactar negativamente el desenlace de la enfermedad y la calidad de vida del paciente oncológico.³

La anemia puede desarrollarse como consecuencia de supresión de producción de células rojas por efecto de la misma malignidad, o por daño tubular renal

(insuficiencia renal crónica) o secundario a tratamiento citotóxico con quimioterapia y radioterapia.⁴

Otro factor generador de anemias es aquel relacionado al crecimiento y desarrollo tumoral, por ejemplo: sangrado, desnutrición, hemólisis, infiltración a médula ósea, disrupción hepática de síntesis de eritropoyetina y aumento de la producción de citocinas (interferón γ , interleucina1, factor de necrosis tumoral α).

Otros factores que determinan la incidencia de la anemia en pacientes oncológicos dependen fundamentalmente del tipo de tumor, estadio, tipo e intensidad de la quimioterapia y/o radioterapia empleada y de las complicaciones del tratamiento, tales como infecciones o sepsis.

La reducción de eritropoyetina circulante afecta la producción de precursores de eritrocitos en la médula ósea, induciendo y perpetuando la anemia. Pacientes con anemia asociada a neoplasias han demostrado contar con niveles anormales de eritropoyetina.

La severidad de la anemia es variable y puede ser clasificada de acuerdo a criterios de toxicidad hematológica. Los métodos de graduación más comunes son los publicados por la OMS y el Instituto Nacional de Cáncer. Ambos clasifican la anemia grave y anemia que amenaza la vida a aquella con rango de hemoglobina entre 6.5 a 7.9g/dL y aquella menor de 6.5g/dL, respectivamente. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a anemias moderadas. EL National Cancer Institute (NCI), clasifica la anemia moderada como hemoglobina de 8 a 10g/dL; leve: hemoglobina

de 10g/dL a valores normales. La OMS, por otra parte, clasifica como anemia moderada a la hemoglobina entre 8 a 9.4g/dL y como anemia leve a la hemoglobina entre 9.5 a 10.9g/dL.³

La anemia afecta a la mayoría de los sistemas de la autonomía y su sintomatología puede variar desde piel fría, mareo, palpitación; hasta edema pulmonar, falla cardíaca, depresión, deterioro cognitivo severo, fatiga, etcétera. Lo que impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

La fatiga es uno de los síntomas más prevalentes y debilitantes de la anemia y es un importante tema respecto al tratamiento y manejo del cáncer, pues es el síntoma que mayormente reportan los pacientes quienes sienten que la fatiga tiene un impacto negativo mayor en su calidad de vida que el dolor.⁵

Un alto porcentaje de oncólogos subestiman éstos síntomas aun cuando guías clínicas actuales recomiendan el regular escrutinio y manejo de la fatiga.⁵

Un estudio realizado en pacientes con anemia no inducida por cáncer, anemia por cáncer y población general realizado por la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System mostró que los pacientes con anemia inducida por cáncer fueron quienes peor reportaron en las mediciones de clasificación funcional de fatiga.

El nivel de anemia predice el grado de fatiga del paciente con cáncer, por lo que se estableció una conexión entre el nivel de hemoglobina baja y el incremento en la fatiga.⁵

Además del efecto negativo en la calidad de vida del paciente, la anemia muestra afectar la supervivencia y es un factor pronóstico independiente tanto para la respuesta a tratamiento como para la supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia.⁶

La anemia incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer en un 65%. Pacientes con anemia muestran supervivencia general reducida, supervivencia libre de enfermedad reducida, supervivencia con remisión reducida; comparada con pacientes con niveles de hemoglobina normales.⁶

La anemia es uno de los factores pronósticos asociados a la supervivencia en el corto plazo del paciente oncológico. Pacientes con anemia (hemoglobina menor a 12g/dL) durante la quimioterapia cuentan con significativamente menor tasa de supervivencia al compararlos con pacientes no anémicos. El valor de hemoglobina prequimioterapia es un predictor independiente de la supervivencia con progresión libre de enfermedad y supervivencia general en el cáncer de ovario. Hemoglobina menor a 10.5g/dL se ha asociado como factor pronóstico adverso en la enfermedad de Hodgkin.⁶

Hasta 1980, la única terapia para la anemia era la transfusión de concentrado eritrocitario que aunque eficiente en la elevación rápida de niveles de hemoglobina en el paciente, implica alto riesgo de complicaciones clínicas y rechazo por parte de algunos grupos sociales por razones culturales y religiosas.⁷

Actualmente la producción de eritrocitos en la médula ósea puede incrementarse usando Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis Similares a Eritropoyetina (ESAs), moléculas similares a la eritropoyetina que activan el receptor de la eritropoyetina (EpoR) en la célula progenitora de eritrocitos.

El tratamiento con ESAs ha demostrado su efectividad en múltiples estudios para tratar la anemia asociada al cáncer en pacientes adultos en tratamiento paliativo. Ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir el número de transfusiones y la fatiga en pacientes con anemia asociada a quimioterapia.⁷

Algunos estudios de recientes metaanálisis han resaltado posibles problemas de seguridad respecto a la exposición a los ESAs. Tres estudios han reportado incremento en la mortalidad en pacientes tratados con estos agentes.⁸

Metaanálisis subsecuentes no han confirmado estos hallazgos. Sin embargo, de manera colectiva, estos estudios están de acuerdo en la posibilidad de incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos. Estos riesgos, sin embargo, parecieron depender del nivel de hemoglobina y no en la enfermedad en sí. Por lo tanto se sugiere no exceder los niveles de hemoglobina establecidos por las guías internacionales de práctica clínica por su asociación a eventos tromboembólicos y cardiovasculares, especialmente en pacientes con hemoglobina mayor o igual a 13g/dL.⁸

Estudios realizados por Aapro, recientemente publicaron un estudio preclínico y clínico que evidencia y concluye que la información actual existente no apoya el rol

de ESAs en la progresión tumoral, pero estudios posteriores son necesarios para clarificar si estos efectos pueden ocurrir en ciertos subgrupos de pacientes con cáncer y, por supuesto, la bibliografía sobre el uso de ESAs en pacientes pediátricos es escasa.⁸

III MARCO TEÓRICO

En el año 2004, un estudio europeo encontró que 39.3% de todos los pacientes y 50.5% de los pacientes en quimioterapia presentaron hemoglobina menor a 10g/dL. Especialmente aquellos con cáncer pulmonar y ginecológico (77 y 81.4% respectivamente).⁸

La prevalencia de anemia fue mayor en pacientes con leucemia, linfoma, mieloma y cánceres ginecológicos.

La anemia incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer en un 65%. Pacientes con anemia muestran supervivencia general reducida, supervivencia libre de enfermedad reducida, supervivencia con remisión reducida, comparada con pacientes con niveles de hemoglobina normales.

La anemia es uno de los factores pronósticos asociados a supervivencia en el corto plazo. Pacientes con anemia (hemoglobina menor a 12g/dL) durante la quimioterapia cuentan con significativamente menor tasa de supervivencia comparado con pacientes no anémicos.

El valor de hemoglobina prequimioterapia es un predictor independiente de la supervivencia con progresión libre de enfermedad y supervivencia general en el cáncer de ovario.

Hemoglobina menor a 10.5 g/dL se ha asociado como factor pronóstico adverso en

la enfermedad de Hodgkin.

La eritropoyetina es una glucoproteína plasmática de 34KDa de peso molecular estimulante de la eritropoyesis y con función citoprotectora de granulocitos, linfocitos, megacariocitos y macrófagos, tejido cerebral y miocardio. Producida por el hepatocito durante la vida fetal, posteriormente en riñón e hígado. El suministro de oxígeno a las células de la corteza renal regula la secreción de eritropoyetina de manera inversamente proporcional.³

Con oxemia adecuada, el factor GATA-2 inhibe el gen promotor de la eritropoyetina. En 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.³

La eritropoyetina es un factor antiapoptótico para las células progenitoras de la serie roja, bajo su efecto proliferan y experimentan diferenciación. Los reticulocitos se incrementan tras 3 a 4 días de la acción de la eritropoyetina.³

La principal función de la eritropoyetina es mantener el número de eritrocitos y la concentración normal de hemoglobina en sangre. 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.⁹

Eritropoyetina recombinante humana sintetizada en las células del ovario de hámster chinos. Cuentan con idéntica estructura aminoácida, peso molecular similar y características equivalentes a la hormona humana endógena. Esta glucoproteína está compuesta de una cadena ácida de 156 residuos idénticos a la eritropoyetina endógena y de 4 carbohidratos de cadenas laterales que representan el 40% de su peso molecular. Disponible desde 1990 para tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal y para tratar anemia asociada a quimioterapia en pacientes con cáncer. Imita el mecanismo de acción de la eritropoyetina endógena y tiene el mismo nivel de actividad biológica. Se une al receptor EpoR en las células progenitoras eritroides en la médula ósea estimulando la eritropoyesis.⁴

Sin embargo, EpoR puede expresarse también en la superficie de células no hematopoyéticas tanto de origen normal como maligno. Esto implica que, por ejemplo, la eritropoyetina secretada por cáncer unido al receptor EpoR expresado en las células endoteliales, causarán proliferación y consecuentemente angiogénesis, lo que en teoría promoverá la proliferación de células tumorales.⁵

Estudios se han realizado para determinar el rol de la eritropoyetina en el aumento de la tumorigénesis, metástasis y resistencia a quimioterapia en al menos ciertos tipos de tumores (cáncer de mama).⁸

La vida media de los agentes estimulantes similares a eritropoyetina es de 12 a 28 horas después de su administración subcutánea y de 4 a 12 horas tras administración endovenosa.³

La máxima concentración sérica tras administración subcutánea fue alcanzada en 12 a 18 horas en pacientes con uremia. Biodisponibilidad del 23 al 52%, lo cual fue similar a pacientes sanos.

La vía de eliminación es todavía desconocida (menos de 5% se excreta vía renal tras administración endovenosa). Se cree que la eritropoyetina endógena y los ESAS son degradados después de unirse al receptor EpoR y esta puede ser la mayor ruta de eliminación de la circulación.

En estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, con pruebas controladas con 349 pacientes con anemia (hemoglobina menor a 10g/dL) con linfoma no Hodgkin de bajo grado, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple recibieron Agentes estimulantes de eritropoyesis similar a eritropoyetina (ESAs, EPOETIN Beta 150UIkg) o placebo subcutáneo tres veces a la semana por 16 semanas; 67% de los pacientes tratados reportaron incremento de 2g/dL. 27% de pacientes tratados con placebo presentaron respuesta similar. P menor a 0.0001. Notablemente, la calidad de vida fue mejor en el grupo tratado con Epoetin B P menor a 0.05.⁸

En el estudio NOW se comparó la dosis de un régimen de Epoetin beta 30,000 UI una vez a la semana contra Epoetin beta 10,000 UI tres veces a la semana por 16 semanas en 241 pacientes con anemia (hemoglobina 9 a 10g/dL). Los resultados

mostraron que la EPOETIN beta fue igualmente efectiva en ambos regímenes: 72% contra 75% de pacientes. Además, 90% de los pacientes tratados con Epoetin B 30,000 UI una vez a la semana se mantuvieron libres de transfusión de concentrado eritrocitario durante todo el estudio.³

En otro estudio similar con pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y anemia asociada al cáncer (CIA) tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis similares a eritropoyetina (ESAs), se reportó un incremento de hemoglobina de 1.3g/dL. De manera similar al estudio NOW, 95% de los pacientes no requirió transfusión de concentrados eritrocitarios durante el estudio.³

Una revisión de expertos, sistemática de la base de datos Cochrane encontró un efecto benéfico significativamente mayor en lograr respuesta hematopoyética en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis similares a la eritropoyetina y suplementados con hierro que aquellos que sólo fueron tratados con ESAs.

El estudio NAUTICA en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas no mieloides que ameritaron quimioterapia. El estudio incluyó 691 pacientes con hemoglobina menor a 11g/dL tratados con ESAs, se encontró respuesta hematopoyética en 60.4%. No se encontraron diferencias significativas entre grupo de tumores sólidos y aquellos de neoplasias no mieloides (60.5% contra 60.2%).¹⁰

Con respecto a la seguridad clínica del tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis similares a eritropoyetina (ESAs), el estudio multicéntrico, doble ciego,

aleatorizado, con control de placebo ENHANCE se realizó en 351 pacientes con anemia asociada a cáncer de cabeza y cuello. A 171 pacientes se les administró placebo subcutáneo y a 180 pacientes Epoetin beta 300 UI kg tres veces a la semana.

La anemia se corrigió en el grupo tratado con Epoetin beta en el 82% de los pacientes contra 15% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, se observó un riesgo relativo de 1.69; índice de confianza 95% y 1.16 a 2.47; $p = 0.007$ para progresión locorregional de la enfermedad y disminución de la mortalidad 1.39, 95% CI 1.05 a 1.84; $P = 0.02$.³

De manera interesante, un estudio posterior de 154 pacientes realizó un análisis inmunohistoquímico de la expresión de EpoR, los resultados revelaron que los pacientes positivos para EpoR tratados con EPOETIN B presentaron menor progresión locoregional comparado con placebo.³

En el estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado: BRAVE, se estudió la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico y hemoglobina menor a 12g/dL que recibieron quimioterapia. Los resultados fueron que no existió efecto de la EPOETIN Beta en la supervivencia general.¹¹

En el estudio Fujisaka, estudio aleatorizado, placebo-control, fase III ensayo clínico usando dosis de agentes estimulantes de eritropoyesis similares a la eritropoyetina (ESAs) de acuerdo a la actualización de guías internacionales para tratamiento de pacientes con anemia asociada al cáncer con niveles de hemoglobina menor a 10g/dL (sin incluir pacientes con hemoglobina mayor a 12g/dL); se confirmó la

eficacia de Epoetin B en reducción de transfusión de hemoderivados en 186 pacientes con anemia asociada a cáncer. No se reportaron diferencias significativas en calidad de vida, eventos adversos y sobrevida.³

Hasta 1980, la única terapia para la anemia asociada a cáncer era la transfusión de concentrados eritrocitarios que aunque eficiente en la elevación rápida de niveles de hemoglobina en el paciente, implica alto riesgo de complicaciones clínicas.⁷

Actualmente la producción de eritrocitos en la médula ósea puede ser aumentada usando ESAs, moléculas similares a la eritropoyetina que activan el receptor de la eritropoyetina (EpoR) en la célula progenitora de los eritrocitos.³

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis similares a eritropoyetina (ESAs) han demostrado su efectividad. Ha demostrado en ensayos clínicos mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir el número de transfusiones y la fatiga en pacientes con anemia asociada a quimioterapia.⁶

Algunos estudios de recientes metaanálisis han resaltado posibles problemas de seguridad respecto a la exposición a los agentes estimulantes de eritropoyesis similar a eritropoyetina (ESAs). Tres estudios han reportado incremento en la mortalidad en pacientes tratados con estos agentes.

Metaanálisis subsecuentes no han confirmado estos hallazgos. Sin embargo, de manera colectiva, estos estudios están de acuerdo en la posibilidad de incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos y cardiovasculares. (1.57 veces mayor en pacientes tratados con darbEpoetin que en grupo control). Estos riesgos, sin

embargo, parecieron depender del nivel de hemoglobina y no en la enfermedad en sí.⁷

Por lo tanto se sugiere no exceder los niveles de hemoglobina establecidos por las guías de práctica clínica internacionales (hemoglobina mayor 13g/dL).

Estudios realizados por Aapro concluyen que la información actual existente no apoya el rol de ESAs en la progresión tumoral, pero estudios posteriores son necesarios para clarificar si estos efectos pueden ocurrir en ciertos subgrupos de pacientes con cáncer.

La eficacia de los ESAs elevando los niveles de hemoglobina en la anemia son incuestionables, sin embargo, los resultados respecto a su seguridad son contradictorios.¹¹

La National Comprehensive Cancer Network guidelines recomienda investigar las causas de anemia en pacientes con cáncer con hemoglobina menor o igual a 11g/dL o mayor o igual a 2g/dL debajo del nivel de hemoglobina base. Evaluar el costo beneficio del tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis similares a eritropoyetina en consenso con el paciente.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis similar a la eritropoyetina (ESAs) pueden usarse en pacientes con anemia asociada a neoplasias y tratamiento paliativo, con la excepción de cáncer pulmonar de células pequeñas, debido a que los datos existentes no muestran un impacto en la progresión de esta enfermedad

usando ESAs.

La American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology sugieren que hasta contar con mayor evidencia, debe evitarse en tratamientos con intento curativo.¹²

Para tratamiento de la anemia asociada a neoplasias con hemoglobina menor de 10g/dL, los agentes estimulantes de eritropoyetina similares a eritropoyetina (ESAs) pueden ser usados pero el potencial daño y beneficio deben ser cuidadosamente evaluados.

Para pacientes sintomáticos con factores de riesgo para desarrollar anemia y riesgo de requerir transfusiones, las opciones son observación o tratamiento con ESAs si la hemoglobina es igual o menor a 10g/dL.

Las dosis recomendadas son:

10,000 UI tres veces semanalmente para Epoetin alfa

30,000 UI una vez a la semana para Epoetin beta

40,000 UI una vez a la semana para Epoetin alfa

150mcg a la semana o 500mcg cada 3 semanas para darbEpoetin.¹³

Administración de ESAs requiere alta demanda de hierro debido al incremento de eritropoyesis, lo que podría resultar en movilización de depósitos de hierro para suplir las demandas, por lo que estudio del estatus férrico del paciente es crucial para la estrategia terapéutica.⁹

De acuerdo a la European Medicine Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use, los beneficios de usar ESAs en indicaciones aprobadas (10-12g/dL en anemia asociada a cáncer) continúa sobrepasando los riesgos de progresión tumoral y tromboembolismo venoso y sobrevida reducida.

Las guías no proveen indicación sobre qué ESAs usar. Las tres ESAs existentes en el mercado son consideradas equivalentes en término de actividad, eficacia y efectos colaterales.

Posteriores guías clínicas internacionales, encontraron que no existen efectos negativos en supervivencia y progresión de la enfermedad cuando la hemoglobina era menor de 10g/dL y, por el contrario, cuando el tratamiento se inició en pacientes con hemoglobina mayor a 11g, se encontró un efecto negativo en la sobrevida (riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes adultos con anemia asociada a cáncer).¹²

El riesgo asociado a transfusión de concentrado eritrocitario para tratamiento de anemia asociada a cáncer en adultos se ha disminuido con el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis similares a eritropoyetina (ESAs): RR 0.65, 95% CI 0.62 a 0.68, 70 estudios, n 16093. Respuesta hematológica n: 10,102 en 91 estudios controlados aleatorizados: RR 3.93, 95 CI 3.10 a 3.71, 31 estudios, n 6,413. Y mejora de la calidad de vida. Cochrane Collaboration experts.

ESAs Epoetin Beta debe usarse mediante las actuales indicaciones de guías clínicas internacionales aprobadas por las autoridades regulatorias.

Sin embargo, es necesario explorar en profundidad los mecanismos de acción de la eritropoyetina en la célula con cáncer, estudios progresivos de supervivencia y progresión de la enfermedad. Así mismo, literatura sobre dosis ponderal, esquema de tratamiento ideal y guías clínicas para tratamiento de la anemia asociada a neoplasias no hematológicas en pacientes pediátricos son escasas en la literatura médica actual.

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las patologías con mayor incidencia y morbilidad y mortalidad a nivel nacional y estatal. La anemia es una complicación frecuente del paciente oncológico, su etiología es multifactorial y puede presentarse durante todo el curso de la enfermedad afectando negativamente la calidad de vida y sobrevida del paciente.

En la unidad de oncología del Hospital Regional del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, la anemia asociada al cáncer, independientemente de su etiología, se trata con la transfusión de concentrado eritrocitario, práctica clínica efectiva pero asociada a riesgos de infección bacteriana y viral, reacciones de hipersensibilidad, hemolíticas, anafilaxia y sujeta a problemas culturales y de existencia de hemoderivados disponibles en banco de sangre.

El tratamiento de la anemia asociada al cáncer con factores estimulantes similares a la eritropoyetina ha demostrado elevar los niveles de hemoglobina en pacientes con cáncer, asociado a complicaciones menores si su administración se apega a los lineamientos internacionales.

Estudios nacionales que valoren su eficacia como alternativa a la transfusión son escasos, así mismo, existe poca bibliografía sobre esquemas de tratamiento para poblaciones pediátricas, por lo que este estudio pretende comprobar la eficacia de la

eritropoyetina como tratamiento para la anemia asociada al cáncer, impactar positivamente en la calidad de vida, mejora de la fatiga, porcentaje de sobrevida y disminuir, en lo posible, la transfusión de concentrados eritrocitarios y sus posibles complicaciones asociadas.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia de la Eritropoyetina como tratamiento para la anemia asociada a neoplasia no hematológica en pacientes pediátricos?

V JUSTIFICACIÓN

Se recibieron en el 2015 en la Unidad Oncológica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, 24 casos de neoplasias no hematológicas; de éstos entre el 40 y 90% presentó anemia de severidad y causas variables, pacientes que requirieron tratamiento con transfusión de concentrado eritrocitario para su corrección. El tratamiento con administración de eritropoyetina es una opción eficaz, más segura y con un costo económico menor al de la transfusión de concentrados eritrocitarios.

Como alternativa de manejo para los pacientes con neoplasia no hematológica que presenten anemia leve y moderada se administrará de manera subcutánea una dosis de eritropoyetina, dosis ponderal 450 UI por kilogramo de peso para medir tras dos semanas la respuesta hematopoyética y mejoría clínica de dichos pacientes.

El propósito de este estudio es contribuir a reducir el número de transfusiones y los riesgos asociados a las mismas en los pacientes con anemia asociada a neoplasia no hematológica.

VI OBJETIVOS

a. Objetivo general

Valorar la respuesta hematopoyética tras la aplicación de una dosis única subcutánea de eritropoyetina recombinante humana (450 UI/kg dosis) en pacientes con neoplasia no hematológica y anemia asociada al cáncer.

b. Objetivos específicos.

1. Evaluar la variación de hemoglobina en pacientes con anemia asociada a neoplasias no hematológicas en menores de 18 años de edad tras el uso de la eritropoyetina.

VII. Hipótesis

H₀₁: El uso de la EPO no mejora la anemia asociada a neoplasias no hematológicas en pacientes pediátricos.

H₁₁: El uso de la EPO mejora la anemia asociada neoplasias no hematológicas en pacientes pediátricos.

VIII Metodología

a) Diseño del estudio

Se realizó un estudio cuasi-experimental de tipo prospectivo, longitudinal y analítico, el cual se efectuó en la Unidad de Oncología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

b) Unidad de observación

Pacientes 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 calculó la muestra tomando en cuenta un universo de 20 pacientes que presentaron anemia leve a moderada asociada a neoplasia no hematológica y que fueron tratados con eritropoyetina. Dos pacientes fallecieron antes de tomar un control de citometría hemática de control y no se incluyeron en el estudio. En el caso de 5 pacientes, el seguimiento durante los meses de mayo a julio permitió una nueva detección de anemia leve y administración de una segunda dosis de eritropoyetina con respuesta hematopoyética y mejoría de cifras de hemoglobina medible en nueva citometría de control. Se excluyeron a todos los pacientes a quienes se les transfundió paquete globular durante el seguimiento tras administración de

eritropoyetina. Se calculó la muestra con un nivel de significancia estadística de 5% y una confiabilidad del 95%, encontrando un tamaño muestral recomendado de 20 pacientes, el total de pacientes en este estudio fue de 23 pacientes sin contar a los dos pacientes que fallecieron antes de la nueva citometría de control.

e) Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición	Fuente
Anemia asociada a cáncer	Disminución de la hemoglobina en pacientes neoplasia hematológica.	Clasificación de la OMS de la anemia 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 anemia más 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 ponderal de 450UI/kg en pacientes con anemia leve a moderada.	Cuantitativa	Expediente Clínico
Medicamentos citotóxicos	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 normocítica normocrómica

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.

Estrategia de trabajo clínico

Criterios de inclusión

Edad entre 1 y 18 años de ambos sexos.

Pacientes con neoplasias no hematológicas en tratamiento con quimioterapia.

Niveles de hemoglobina entre 8 y 11g/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.

Criterios de eliminación

Pacientes con neoplasias hematológicas.

Pacientes que no reciban tratamiento con quimioterapia.

Niveles de hemoglobina <8 g/dL.

Pacientes inestables hemodinámicamente.

Pacientes con hemoglobina >11 g/dL.

Pacientes con hipertensión arterial.

Pacientes con otras enfermedades sistémicas concomitantes.

Métodos de recolección y base de datos

Se realizará una encuesta base de obtención de datos del expediente clínico y del paciente al ingreso del estudio y posterior a la aplicación de eritropoyetina (450 UI kg

dosis) para establecer sus semejanzas o diferencias. Éstos se vaciarán en una base de datos del sistema ACCESS y al final se vaciarán para su análisis en el sistema SPSS.

Análisis estadístico

Se realizarán 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 utilizará t de student.

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 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”. En este estudio contempló lo dispuesto en las normas internacionales de ética en la investigación médica de la declaración de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS.

Se administró eritropoyetina subcutánea a un total de 20 pacientes con anemia moderada y leve asociada a neoplasias no hematológicas, se excluyeron dos pacientes los cuales fallecieron antes de la toma de citometría hemática de control tras la administración de eritropoyetina. Ambos pacientes fallecieron en el servicio de Terapia Intensiva del Hospital por complicaciones diferentes a las descritas como complicaciones asociadas a la administración de eritropoyetina (eventos tromboembólicos y cardiovasculares). El nivel de anemia de ambos pacientes fue de moderado, sin embargo, se les transfundió concentrados eritrocitarios durante su estancia en el servicio de Terapia Intensiva. Las causas de fallecimiento fueron secundarias a progresión tumoral y el estadio y tipo de neoplasia era avanzado y de mal pronóstico en ambos pacientes. Ambos pacientes eran de sexo masculino, de 17 y 5 años, con diagnósticos de carcinoma de pulmón metastásico y tumor germinal de testículo metastásico respectivamente.

Se incluyeron en el estudio un total de 18 pacientes de los cuales mostraron respuesta hematopoyética y mejoría en las cifras de hemoglobina un total de 12 pacientes (66.66%).

En el caso de 5 pacientes, el seguimiento durante los meses de mayo a julio permitió una nueva detección de anemia leve a moderada posterior a la primera respuesta hematopoyética secundaria a la administración inicial de eritropoyetina, por lo que se administró una segunda dosis de eritropoyetina obteniendo en la totalidad de pacientes mejoría de las cifras de hemoglobina medible en nueva citometría

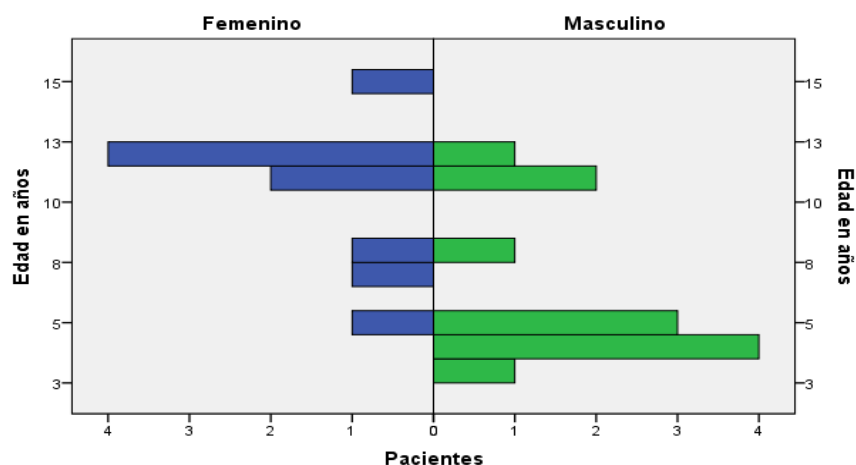
hemática de control. Se agregaron al universo estudiado como 5 nuevos pacientes diferentes, se administró una segunda dosis de eritropoyetina y se tomó nuevo control de citometría hemática a las dos semanas. Llama la atención que el 100% en los pacientes que previamente habían respondido a una dosis inicial de eritropoyetina subcutánea respondieron favorablemente a una segunda dosis.

Contabilizando el número total de pacientes con anemia, total de administraciones de eritropoyetina, total de respuestas hematopoyéticas y mejoría de cifras de hemoglobina; se obtuvo un total de 23 pacientes, de los cuales 17 presentaron mejoría en la citometría de control (73.91%).

El total de pacientes que no respondieron al tratamiento con eritropoyetina fue de 6 pacientes (33.33%). El total de pacientes que no respondieron al tratamiento con eritropoyetina, contabilizando el total de 23 administraciones, fue de 6 pacientes (26.09%).

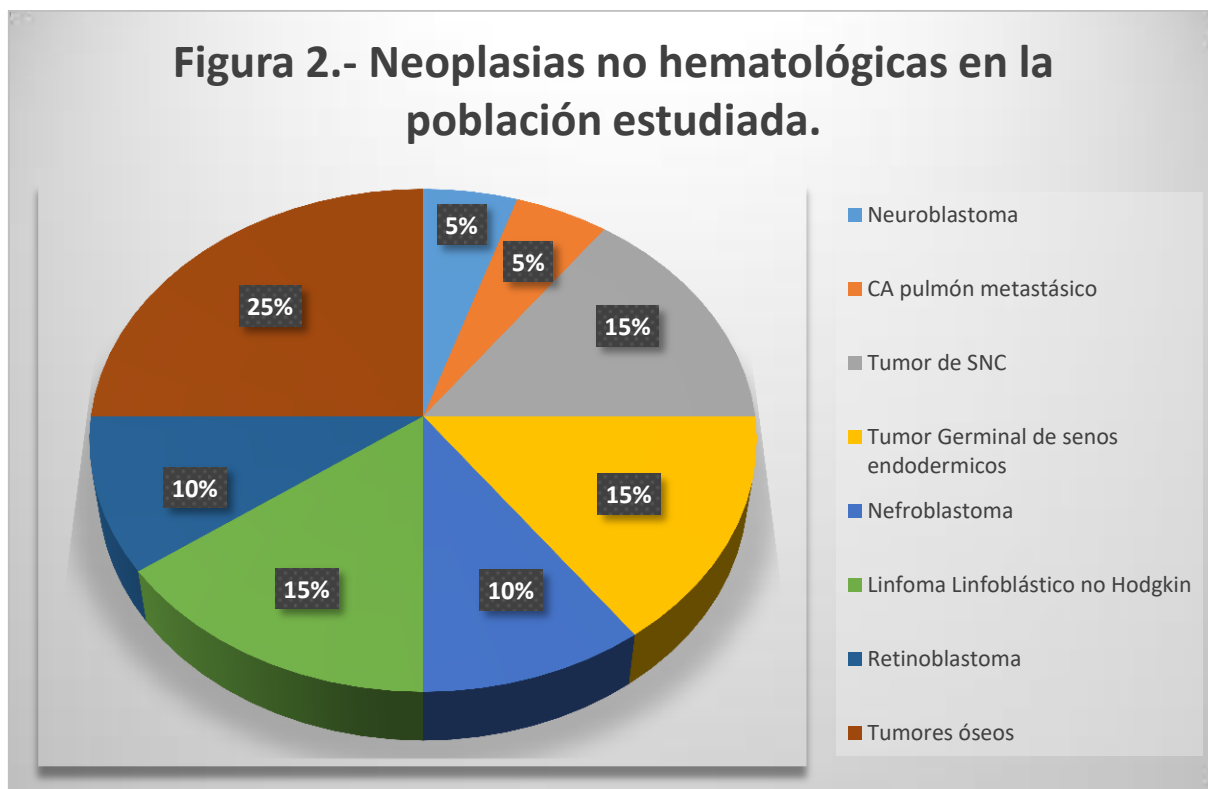
La distribución por sexo fue de 8 pacientes femeninos (40%) y 12 pacientes de sexo masculino (60%). La distribución por sexo y edad se detalla en la figura 1.

Figura 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes con anemia asociada al cáncer



Fuente: 25 pacientes con anemia del servicio de Oncología Pediátrica HRAEN RNP 2017

Con respecto a los tipos de neoplasias no hematológicas encontradas en la población estudiada se observó la prevalencia descrita en la figura 2:



La media de hemoglobina inicial fue de 9.61 g/dL (anemia moderada según el NCI y anemia leve según la OMS) y la media de hemoglobina final fue de 10.94 g/dL con una media de diferencia entre hemoglobina inicial y final de 1.33 g/dL. Así mismo, la media de hematocrito inicial fue de 28.55% y final de 32.88%, variación de 4.33% (Tabla 1). Los resultados del recuento leucocitario y plaquetario total permanecieron relativamente constantes en la citometría hemática inicial y en la citometría de control.

Se correlacionó la hemoglobina inicial con el similar final, encontrando diferencia significativa ($t = -4.145$; $gl = 22$; $p = 0.0001$), (Tabla 2). De igual manera, se relacionó el hematocrito inicial con el final encontrando diferencia significativa ($t = -4.489$; $gl = 22$;

p= 0.0001).

Tabla 1. Estadísticos de laboratorio de pacientes con anemia de origen oncológico								
Estadístico	HEMOGLOBINA1	HEMATOCRITO	LEUCOCITOS TOTALES	PLAQUETAS	HEMOGLOBINA2	HEMATOCRITO2	LEUCOCITOS TOTALES2	PLAQUETAS2
Pacientes	23	23	23	23	23	23	23	23
Media	9.61	28.55	5105	263000	10.94	32.88	5604	251957
Mediana	9.30	27.20	3800	256000	11.20	33.80	5800	257000
Desviación estándar	1.35	4.15	4978	176761	1.35	4.32	3785	191673
Rango	5.60	16.60	23495	678000	4.20	13.70	14900	865000
Mínimo	7.4	21.7	6	10000	8.8	26.1	100	4000
Máximo	13.0	38.3	23500	688000	13.0	39.8	15000	869000

Tabla 2. T de student entre el ingreso y egreso de pacientes con cancer			
	t	gl	Sig. (bilateral)
HEMOGLOBINA1 - HEMOGLOBINA2	-4.145	22	0.0001
HEMATOCRITO - HEMATOCRITO2	-4.489	22	0.0001
LEUCOCITOS TOTALES - LEUCOCITOS TOTALES2	-0.478	22	0.637

X. DISCUSIÓN.

La eficacia de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis similares a la eritropoyetina (ESAs) como tratamiento de la anemia asociada a neoplasia ha sido demostrada en múltiples publicaciones. Dependiendo del estudio, la respuesta hematopoyética se alcanza en un porcentaje variable de la población tras la administración de los distintos regímenes de tratamiento con ESAs (82%, 81.5%, 75%, 72.2%, 72%, 61.2%, 60.5%, 60.4%, 60.2%; media: 69.44%), independientemente del tipo de tumor aplicado. Estos resultados abarcan estudios retrospectivos y prospectivos internacionales en población adulta. Los resultados obtenidos en la población (respuesta en el 73.91% del total de 23 aplicaciones de eritropoyetina, respuesta en el 66.66% del total de 18 pacientes) son similares y discretamente superiores a la media de porcentaje de respuesta reportada en la literatura internacional para pacientes adultos que se revisaron durante la elaboración del presente trabajo de investigación.

Con respecto a la dosis de eritropoyetina usada, el estudio empleó dosis significativamente menores a las usadas según las recomendaciones de las guías internacionales actuales. De igual manera, la dosis administrada fue única, cuando las guías internacionales son tres veces por semana o la dosis equivalente una vez por semana durante la totalidad del tratamiento con quimioterapia. Debido a la falta de eritropoyetina en nuestra institución (la cual fue adquirida por medio de donación), sólo fue posible administrar una sola dosis de eritropoyetina subcutánea, dosis ponderal 450 UI/kg dosis, con toma de control a las dos semanas. A los pacientes que presentaron cifras de hemoglobina persistentemente bajas o que ameritaron transfusión de hemoderivados por empeoramiento de la anemia,

intervención quirúrgica, toxicidad hematológica excesiva o complicación infecciosa; se les catalogó como pacientes que no mostraron respuesta hematopoyética. No se volvió a administrar eritropoyetina a los pacientes que habían sido previamente transfundidos para no sesgar el estudio. A los pacientes que mostraron mejoría en citometría de control y que en citas posteriores presentaron nuevamente anemia moderada a leve asociada al tratamiento citotóxico, se les administró una segunda dosis de eritropoyetina, esquema más apegado a las recomendaciones estipuladas en las guías clínicas internacionales para el empleo de ESAs, pero que continúa siendo muy inferior en dosis total y número de aplicaciones a la semana comparado con los esquemas internacionales estandarizados para la población adulta.

Con respecto a la prevalencia del tipo de neoplasias no hematológicas observadas en la población estudiada, se cumplió lo reportado en la literatura internacional y nacional, con la diferencia de que los tumores óseos fueron la neoplasia no hematológica más frecuente (25%); seguida por tumores de sistema nervioso central, linfomas y tumores germinales (15% cada uno); nefroblastoma y retinoblastoma (10% cada uno); por último neuroblastoma (5%) y carcinoma de pulmón en un paciente adolescente de 17 años (5%).

El 40% de los pacientes fue de sexo femenino y el 60% de sexo masculino, lo cual concuerda con estudios internacionales.

XI. CONCLUSIÓN.

La eritropoyetina como tratamiento de la anemia leve y moderada asociada a neoplasias no hematológicas demostró ser eficaz en los pacientes oncológicos. El esquema de tratamiento empleado en el estudio empleó dosis y frecuencia de administración menores a las recomendadas por las guías internacionales actuales. El 100% de los pacientes con mejoría en su citometría de control reportaron disminución de la sintomatología de la fatiga al interrogatorio intencionado.

Los medicamentos que más comúnmente se utilizaron para el tratamiento de las neoplasias fueron Etopósido, seguido de Ifosfamida y Vincristina.

El tratamiento con eritropoyetina en la anemia asociada a neoplasia no hematológica en los pacientes pediátricos es una alternativa segura, eficaz, con mejoría en la sintomatología de fatiga y con un impacto positivo en la calidad de vida, por lo que se desprende de este estudio la recomendación de implementar el tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis similares a la eritropoyetina en los pacientes que cumplan con los criterios para su indicación y con apego estricto a las guías de práctica clínica internacionales.

XII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). (2014). **Cáncer en niños y adolescentes**. Recuperado el 11 de enero de 2015, de: <http://www.cancer.gov/español/tipos/infantil/hoja-informativa-niños-adolescentes>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. **Estadísticas de mortalidad. Cubos dinámicos 2015. CONAPO. Proyecciones de la población 2010-2050**. 2015. SSA. Base de egresos hospitalarios 2013. 2015
3. *Luca Galli, Clara Ricci, Colin Gerard Egan*. **Epoetin beta for the treatment of chemotherapy-induced anemia: an update**. *OncoTargets and Therapy* 2015;8 583–591.
4. *Constantinos E. Alifieris, Kyriakos Orfanakos, Aristina Papanota, George P. Stathopoulos, Nikolaos Sitaras, Dimitrios T. Trafalis*. **A retrospective open-label uncontrolled study of Epoetin zeta**. *J Cancer Res Clin Oncol* (2017) 143:717–725. DOI 10.1007/s00432-016-2339-5
5. *Pere Gaseón, César A. Rodríguez, Vicente Valentín*. **Usefulness of the PERFORM questionnaire to measure fatigue in cancer patients with anemia: a prospective observational study**. *Support Care Cancer* (2013) 21:3039-3049. DOI 10.1007/s00520-013-1862-z
6. *Mauricette Michallet a Christoph Losem*. **Biosimilar Epoetin Zeta in Oncology and Haematology: Development and Experience following 6 Years of Use**. *Acta Haematol* 2016;135:44–52. DOI: 10.1159/000438976
7. *Louise Crathorne, Nicola Huxley, Marcela Haasova, Tristan Snowsill, Tracey Jones-Hughes, Martin Hoyle, Simon Briscoe, Helen Coelho, Linda Long, Antonieta Medina-Lara, Ruben Mujica-Mota, Mark Napier and Chris Hyde*. **The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (Epoetin and darbEpoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model**. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT.VOLUME 20 ISSUE 13 FEBRUARY 2016* ISSN 1366-5278. DOI 10.3310/
8. *Alessandro Broccoli | Lisa Argnani | Vittorio Stefoni | Letizia Gandolfi | Pier Luigi Zinzani*. **Efficacy and safety of biosimilar Epoetin alpha in patients with chronic lymphoid neoplasms and chemotherapy-induced anaemia: An observational, retrospective, monocentric analysis**. *Hematological Oncology*. 2017;1–8. wileyonlinelibrary.com/journal/hon Copyright © 2017 John Wiley & Sons, Ltd.
9. *Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, Kumar A, Djulbegovic B*. **The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents (Review)**. Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
10. *Constantinos E. Alifieris, Kyriakos Orfanakos, Aristina Papanota, George P. Stathopoulos, Nikolaos Sitaras, Dimitrios T. Trafalis*. **A retrospective open-label uncontrolled study of Epoetin zeta on the treatment of chemotherapy-induced anemia in solid tumors**. *J Cancer Res Clin Oncol* (2017) 143:717–725. DOI 10.1007/s00432-016-2339-5

11. *Brian Leyland-Jones, Igor Bondarenko, Gia Nemsadze, Vitaliy Smirnov, Iryna Litvin, Irakli Kokhraidze, Lia Abshilava, Mikheil Janjalia, Rubi Li, Kuntegowda C. Lakshmaiah, Beka Samkharadze, Oksana Tarasova, Ranjan Kumar Mohapatra, Yaroslav Sparyk, Sergey Polenkov, Vladimir Vladimirov, Liang Xiu, Eugene Zhu, Bruce Kimelblatt, Kris Deprince, Ilya Safonov, Peter Bowers, and Els Vercaammen.* **A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III. Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy.** *J Clin Oncol* 34:1197-1207. © 2016 by American Society of Clinical Oncology.
12. *Giovanni Rosti, Mario Petrini, Alberto Bosi, Piero Galieni, Daniele Bernardi, Gianfranco Giglio, Laura Dorotea, Brunangelo Falini, Elvira Scelzi, Enzo Veltri, Roberto Castelli, Chiara Longagnani, Tommaso Raggi and Federico Simonetti.* **Management of anaemia in oncohaematological patients treated with biosimilar Epoetin alfa: results of an Italian observational, retrospective study.** *Ther Adv Med Oncol* 2017, Vol. 9(1) 22–32. DOI: 10.1177/. 1758834016670554
13. *Christoph Losem, Michael Koenigsmann, Christine Rudolph.* **Biosimilar Retacrit® (Epoetin zeta) in the treatment of chemotherapy-induced symptomatic anemia in hematology and oncology in Germany (ORHEO) – non-interventional study.** *OncoTargets and Therapy* 2017:10 1295–1305.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

- a) Responsable del estudio:

Medico residente de tercer año de pediatría.

- b) Directores de la tesis:

Adscrita al Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

- c) Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala.

Jefe del departamento de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

RECURSOS MATERIALES

- a) Físicos

- I. Expedientes clínicos.
- II. Base de datos.
- III. Computadora.
- IV. Internet.
- V. Biblioteca digital UNAM.

- b) Financiero

Los propios del investigador

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

USO DE ERITROPOYETINA PARA TRATAMIENTO DE ANEMIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS NO HEMATOLÓGICA												
ACTIVIDADES	7/1/17	8/2/17	11/3/17	12/4/17	14/4/17	15/5/17	17/5/17	18/6/17	19/6/17	21/6/17	22/6/17	24/6/17
DISEÑO DEL PROTOCOLO												
ACEPTACION DEL PROTOCOLO												
CAPTACION DE DATOS												
ANALISIS DE DATOS												
DISCUSION												
CONCLUSIONES												
PROYECTO DE TESIS												
ACEPTACION DE TESIS												
EDICION DE TESIS												

XVI. ANEXOS

Formato de consentimiento informado.

<p>HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRÓN. <small>Av. Gregorio Méndez Magaña No. 2832 CP 86100 Institución de Servicios Médicos, Enseñanza e Investigación.</small></p> <p>CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>	
<p>Nombre del paciente: _____ Expediente: _____ Edad: _____ Sexo _____ Lugar y fecha: _____</p>	
<p>Declaratoria de consentimiento:</p> <p>Yo, la Sra./Sr _____, quien me identifico con _____, autorizo que mi menor hijo(a) de nombre: _____ sea tratado con Eritropoyetina subcutánea 450 UI kg dosis ya que es conveniente y necesario que dicho procedimiento se lleve a cabo y he comprendido cuales son los beneficios así como los riesgos que se pueden presentar, por lo que autorizo al personal Médico y Paramédico de este Hospital que lleve a cabo dicho acto así como todos aquellos requeridos y derivados de las posibles complicaciones que pudiesen presentarse.</p>	
<p>Nombre y firma del otorgante. _____</p>	<p>Luis Gerardo Carrasco Rodríguez CP: 8314534 _____</p>
<p>Nombre y firma de testigo _____</p>	<p>Nombre y firma de testigo _____</p>