

# Heberitro®

UNIVERSIDAD MÉDICA "Dr. José Assef Yara"

HOSPITAL GENERAL- UNIVERSITARIO "Dr. Antonio Luaces Iraola"

Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología

"Eficacia de la aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante en el tratamiento de la anemia del paciente quemado".

TRABAJO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN CIRUGIA PLÁSTICA Y CAUMATOLOGIA.

Dra. Bertha Luzardo Iglesia.



Ciego de Ávila

2010

*Más vigor a tu vida*

Calle 186 esq. Ave.. 31, Cabañacán, Playa.

Apdo. Postal 6162, La Habana 6, Cuba.

Teléfono: (53-7) 271 3464

Fax: (53-7) 271 8070

heberbio@cieloha.cuba.mt

www.heberbiotec.com

**Heber**

Empresa Comercializadora  
Productos Biotecnológicos

**UNIVERSIDAD MÉDICA “Dr. José Assef Yara”**  
**HOSPITAL GENERAL- UNIVERSITARIO “Dr. Antonio Luaces Iraola”**  
**Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología**

**"Eficacia de la aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante en el  
tratamiento de la anemia del paciente quemado".**

**TRABAJO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER  
GRADO EN CIRUGIA PLÁSTICA Y CAUMATOLOGIA.**

**AUTORA:** Dra. Bertha Luzardo Iglesias.

**TUTOR:** Dr. Eduardo Pina Morales

Especialista de I Grado en Cirugía Plástica y Caumatología.

Profesor instructor.

**ASESOR:** MSc. Idrián García García.

Licenciado en Ciencias Farmacéuticas

Master en Farmacología.

**Ciego de Ávila**

**2010**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer es el gran placer de reconocer en los demás lo que constituye una ayuda para el que agradece.

- \* ***Al*** claustro de profesores en general, y en especial a mi tutor Eduardo Pina Morales y a Frank Pérez Hera, por su comprensión y aporte a través de sus valiosos conocimientos y experiencias.
- \* ***A*** mis padres y hermanas que con sus consejos y apoyo incondicional han sabido guiarme por el camino correcto a pesar de las adversidades.
- \* ***A*** mi esposo Yovany por su incansable aliento motivacional y emocional.
- \* ***A*** todos los que me han tenido en sus manos al paso de la vida, en especial a mis compañeros de trabajo y amigos por su incansable aliento y confianza.
- \* ***Un*** agradecimiento especial al colectivo completo de trabajadores de la sala de quemados de Morón por su apoyo.
- \* ***A*** todos aquellos compañeros anónimos que no plasmo su nombre específicamente, pero aportaron un granito de amor y esfuerzo para que la investigación fuera posible.

**A todos muchas gracias**

## DEDICATORIA

- \* **A** *mis amados hijos Leandro Javier y mis dos gemelos que están por nacer, a los cuáles les resté tiempo y confort durante largas horas de estudio y desvelo pero que serán por siempre mi esperanza de amor y estímulo en cada amanecer.*
- \* **A** mis padres y hermanas, que con sus consejos y apoyo han sabido guiarme por el camino correcto.
- \* **A** mí esposo y amigo por estar siempre a mi lado y brindarme su apoyo y comprensión para obtener éxitos en mi vida profesional.
- \* **A** mis amigos, Alianis Balsa, Armando Noa y Germán Castillo que han sido fuente de inspiración y de ejemplo y me enseñaron que cada día se puede un poquito más.

Gracias por confiar en mí

## RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico longitudinal y experimental en un grupo de quemados portadores de anemia post-quemaduras que recibieron tratamiento con Heberitro en los Servicios de Cirugía Plástica y Caumatología de los Hospitales Universitarios "Manuel Ascunce Domenech" de la ciudad de Camagüey y Dr. Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila, en el período comprendido de Enero de 2007 a Enero de 2009 con el objetivo de determinar la eficacia de la aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante en el tratamiento de la anemia del paciente quemado. El mayor número de pacientes se registró en las edades comprendidas entre 30-34 y 45-59 años, predominando el sexo femenino. Los pacientes reportados de muy graves constituyeron la mayoría de los pacientes tratados. La dosis de Heberitro utilizada incrementó de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) las cifras de Hematocrito y Hemoglobina en el 100 % de los pacientes y la mayoría de los casos requirió menor número de transfusión de glóbulos rojos, evitando sus respectivas complicaciones. No se reportaron eventos adversos significativos. La estadía hospitalaria promedio disminuyó.

## **INDICE**

INTRODUCCIÓN. -----	Pág. 1
MARCO TEÓRICO -----	Pág. 9
OBJETIVOS-----	Pág. 31
MATERIAL Y MÉTODOS-----	Pág. 32
RESULTADOS Y DISCUSIÓN -----	Pág. 41
CONCLUSIONES. -----	Pág. 54
RECOMENDACIONES.-----	Pág. 55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	Pág. 56

## **ANEXOS**

## **INTRODUCCION**

El fuego no siempre fue amistoso con el hombre. Desde que éste lo descubrió en la era paleolítica, ha sido atacado por él; no por ser agresivo en sí, sino más bien para castigar su descuido al manejarlo. Por ello, la historia de las quemaduras es la historia misma de la humanidad.

Las injurias térmicas, posiblemente sean tan antiguas como el descubrimiento del fuego. Aún más, los ríos de lava volcánica o los incendios forestales producidos por rayos o los rayos mismos, pudieron ser responsables de quemaduras mucho antes del dominio del fuego por el hombre.

Quemaduras por el fuego y los fenómenos atmosféricos existen desde la más remota antigüedad, por lo que en escritos de antiguas civilizaciones se hace referencia a ellas y a algunos de sus tratamientos empíricos. Es fácil deducir, que el tratamiento de las quemaduras se desarrolla a través de las épocas, paralelo al progreso de los paradigmas y técnicas de la medicina. Se cita que Hipócrates curaba las quemaduras con apósitos empapados en vinagre, señala un hito histórico Fabricio Hildanus cuando publica su obra "De combustionibus" en 1607. En 1942 Cope y Moore marcan las directrices en la asistencia sistémica del gran quemado y Allen - Koch el tratamiento local de la herida.

Siempre se impondrán nuevos planteamientos para mejorar el tratamiento del paciente quemado y las complicaciones que en el curso de su evolución se presentan. Muchos paradigmas que damos hoy como infalibles, mañana serán falsos. Es pretencioso intentar predecir cómo sería esta disciplina en 200 años, por así decirlo, sin embargo, no importará la época en que se aborde este problema, el manejo multidisciplinario seguirá siendo la piedra angular en el tratamiento de las quemaduras graves. Hoy las aportaciones y avances en la asistencia continúan sin cesar.<sup>1</sup>

La anemia en el quemado es multicausal, favoreciendo tempranamente la misma la destrucción térmica directa de hematíes en la lesión, la agregación intravascular eritrocitaria (fenómeno de Sludging) así como la formación de trombos y micro trombos en la zona quemada. Los eritrocitos lesionados por la acción directa del calor se eliminan de la circulación en los primeros dos días después de la lesión. En las quemaduras muy extensas puede perderse hasta el 40 % de la masa de eritrocitos.

Ocurre además hemólisis inmediata y mediata de eritrocitos que fueron dañados, pero no destruidos inicialmente, cuya intensidad varía con la extensión y gravedad de la lesión. La destrucción inicial de eritrocitos suele alcanzar en dos días un 9 % de la masa total diaria de dichas células, por otra parte, los eritrocitos que se forman una semana después de la lesión tienen una vida media muy breve de hasta un 30 % de lo normal, debido al aumento de la fragilidad de los hematíes, sumado a lo anterior las pérdidas sanguíneas por procedimientos terapéuticos y la

depresión de la eritropoyesis en la médula ósea. Tardíamente el paciente quemado es sometido a cirugías, estudios diagnósticos y está propenso a complicaciones descritas como hemorragias gastrointestinales, coagulación intravascular diseminada, inhibición tóxica de la médula ósea, insuficiencia alimentaria y sepsis con la consecuente anemia hemolítica.

Las cifras bajas de hemoglobina agravan el pronóstico del quemado retardando la cicatrización de las heridas y profundizando las mismas, favoreciendo la pérdida de los injertos y la sepsis por lo cual estos pacientes son sometidos a frecuentes transfusiones siendo propensos a los efectos adversos de las mismas aguda o tardíamente.

El tratamiento de la anemia ha pasado por diversos momentos en la historia. Sus alteraciones fisiopatológicas determinan la anemia cuya corrección dependía de las transfusiones sanguíneas, y esta forma tradicional de resolver este problema traía para el paciente riesgos biológicos, no biológicos, inmunológicos y de supresión del funcionamiento normal de la médula ósea.

El manejo de las transfusiones es cada vez más conservador, no solo por el temor a la transmisión de enfermedades como la Hepatitis o el SIDA, sino a un mejor entendimiento de la fisiología de la anemia aguda.<sup>2</sup>

El concepto de que la producción de las células rojas sanguíneas estaba influenciada por un factor humoral fue refutado en la antigüedad por muchos famosos científicos. Fue Paul Carnot quien postuló la regulación humoral de la

eritropoyesis <sup>3</sup> y no fue hasta 1957 que pudieron identificarse las células intersticiales de la médula renal como el sitio predominante en la producción del factor estimulador de la eritropoyesis, denominado eritropoyetina, también producida en otros sitios del organismo como el hígado, pero en menores cantidades.<sup>4</sup>

La eritropoyetina es una hormona glicoproteica que regula la producción de células rojas sanguíneas estimulando las unidades formadoras de eritroides, la maduración de los glóbulos rojos y el incremento de la masa roja sanguínea.

Gracias a moléculas clonadas se han obtenido cantidades suficientes de citocinas para los estudios in vivo y su aplicación clínica. La regulación de la linfohematopoyesis se basa en un gran número de citocinas circulantes unidas a la membrana, así como la modulación de la integrina. Más de 70 citocinas mantienen, estimulan e inhiben diversos aspectos de la linfohematopoyesis

Con el desarrollo de la biotecnología, en los inicios de la década de 1980, se logró la eritropoyetina humana recombinante y en 1985 comenzaron los ensayos clínicos con el uso de esta hormona en el tratamiento de la anemia en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en los Estados Unidos <sup>5</sup>. Ya en 1990, su uso en América, Europa y Asia estaba validado y difundido. <sup>6</sup>

Las primeras experiencias clínicas con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) fueron realizadas en adultos con *enfermedades renales* en etapa terminal y en algunas de ellas, pacientes que se encontraban en tratamiento de

hemodiálisis, fueron tratados con rHuEPO intravenoso tres veces por semana, con una amplia gama de dosis, observándose incrementos en la masa de eritrocitos, por lo cual, consecuentemente al aumento de hematócrito disminuyó la necesidad de transfusiones en pacientes habitualmente dependientes de ellas.

A partir de entonces, fueron publicadas innumerables experiencias clínicas en adultos y niños, estos últimos principalmente padeciendo neuropatías hemodiálisis dependientes que corrigieron su anemia al recibir EPO, con mejoría concomitante en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida.

Los resultados extremadamente satisfactorios logrados con esta terapéutica han extendido su empleo a otros estados anémicos, producidos por desórdenes hematológicos, oncológicos, quirúrgicos y pediátricos, ajenos a la IRC, con la finalidad de lograr el tratamiento de la anemia sin la aplicación de transfusiones de sangre, para evitar los efectos indeseables de estas últimas.<sup>7-12</sup> El Heberitro (Eritropoyetina Alfa Humana Recombinante) se encuentra formalmente indicado para el tratamiento de las anemias por insuficiencia renal crónica, para el tratamiento de la anemia de pacientes con SIDA y pacientes oncológicos con tratamiento de quimioterapia y anemia, entre otras indicaciones en fase de generalización<sup>13-15</sup>. Además, existen estudios que demuestran su eficacia en pacientes embarazadas con anemia y complicaciones renales<sup>16</sup>. Sin embargo, estudios de costo/efectividad hacen que la administración de eritropoyetina no esté actualmente indicada en la población general de enfermos críticos.

Estudios realizados a nivel mundial han concluido que, en los pacientes de UCI, la administración semanal de 40.000 unidades de eritropoyetina recombinante humana reduce la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes y aumenta la hemoglobina. Plantean la necesidad de más estudios para determinar si esta reducción en la necesidad de transfusión sirve para mejorar otros desenlaces clínicos.

La anemia de los pacientes críticos se acompaña de incapacidad para aumentar de manera adecuada la concentración de eritropoyetina circulante en respuesta a estímulos fisiológicos, y de una limitación de la médula ósea morfológicamente normal para aumentar la eritropoyesis en respuesta a la eritropoyetina.<sup>17</sup>

La disponibilidad terapéutica de la EPOr HU ha introducido cambios dramáticos en la calidad de vida de los pacientes, ha demostrado su eficacia en la corrección de la anemia, seguridad en su empleo y efectos adversos mínimos. Se ha planteado la necesidad de más estudios para determinar si esta reducción en la necesidad de transfusión sirve para mejorar otros desenlaces clínicos.

En base a todos estos antecedentes, los estudios se orientaron hacia los pacientes quemados. Se ha reportado su empleo en este tipo de paciente como el caso clínico en un niño de 6 años de edad que sufrió quemaduras de segundo y tercer grados por ignición de gasolina en 30 % de su superficie corporal. Durante su hospitalización, la hemoglobina (Hb) descendió de 13.3 a 8.2 g/dL por hemorragia profusa a nivel de las lesiones. Se administró eritropoyetina humana recombinante (EpoHu-r) 1,000 UI subcutánea 3 veces por semana e hierro

parenteral, con lo que aumentó la Hb permitiendo la colocación exitosa de injertos cutáneos.<sup>18</sup>

En Cuba, el Centro de Ingeniería Molecular de Anticuerpos Bodi (CIMAB) produce EPOr HU alfa, la cual pasó un exitoso ensayo clínico de eficacia, tolerancia y beneficios para el tratamiento de la anemia de diversas patologías y desde el 2007 y cierre en diciembre del 2009 se comenzó su utilización en el tratamiento de la anemia del paciente quemado con su aplicación en varios hospitales provinciales a nivel nacional.

El paciente quemado, como explicamos anteriormente, es muy vulnerable a sufrir anemia en cualquier momento de su evolución y en el mismo se necesitan grandes cantidades de glóbulos rojos a transfundir con las consecuentes reacciones adversas que pueden producir las mismas.

Las consecuencias de la anemia del paciente quemado son significativas: agravan el pronóstico retardando la cicatrización de las heridas y profundizando las mismas, favorecen la pérdida de los injertos y la sepsis, que llevan a requerir hemotransfusiones y con ello los riesgos que estas implican, además de aumentar la estadía hospitalaria. Los quemados reciben múltiples transfusiones de paquetes globulares, principalmente por repetidas tomas de muestras sanguíneas y la anemia multifactorial descrita que estos sufren a lo largo de su evolución y por tanto, los riesgos de hemotransfusión a los cuales están sometidos son muchos, entre ellos: infecciones, hemólisis, hiperkalemia, enfermedades por rechazo (trasplante), y otras complicaciones. El punto final de

cualquier estudio usando eritropoyetina en pacientes quemados, a nuestro juicio, es tratar la anemia con su consecuente repercusión y reducir el número de homotransfusiones.

Por todo lo anterior se decide realizar un estudio para determinar la eficacia de la aplicación de la eritropoyetina alfa humana recombinante en el tratamiento de la anemia del paciente quemado. La utilidad práctica de esta investigación consiste en el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas para los pacientes quemados, a la vez que aporta la experiencia de su uso con la posible generalización de sus resultados.

### ***HIPÓTESIS***

*Si la Epo estimula la producción de eritrocitos, entonces la administración de Epo disminuye la anemia de los pacientes quemados con la consiguiente disminución en las hemotransfusiones.*

## MARCO TEÓRICO

Quemaduras por el fuego y los fenómenos atmosféricos existen desde la más remota antigüedad, por lo que en escritos de anteriores civilizaciones se hace referencia a ellos y a alguno de sus tratamientos empíricos. Es fácil deducir, que el tratamiento de las quemaduras se desarrolla a través de las épocas paralelo al progreso de los paradigmas y técnicas de la medicina. Miles de años antes de nuestra era, los apósitos de material vegetal o animal y los ritos mágicos-religiosos dominaron el acto médico antiguo. El tratamiento de las heridas quemaduras se limitaba a la aplicación tópica de diferentes tipos de emplastos, remoción de cuerpos extraños, protección de las heridas con materiales limpios e invocaciones a deidades curativas. En 1942 Cope y Moore marcan las directrices en la asistencia sistémica del gran quemado y Allen y Koch el tratamiento local de la herida.<sup>1</sup>

Las quemaduras son traumatismos muy frecuentes. Afectan aproximadamente a 8 por cada 1 000 habitantes siendo 1 de cada 10 000 el que necesite de tratamiento hospitalario. En EEUU cada año se producen unos 2 millones de quemaduras, que conllevan a unos 80.000 ingresos en el hospital y unos 6 500 muertos. En España fallecen unas 1 000 personas al año, siendo difícil calcular la incidencia, cifrada alrededor de una quemadura por cada 3 000 personas al

año. En Alicante, se ingresan más de 500 casos al año en la Unidad de Quemados.<sup>19</sup> Aunque el sangrado externo por quemaduras generalmente es modesto, hay pérdida considerable de glóbulos rojos por destrucción térmica directa, por trombosis, coagulación y por diapedesis a través de capilares de permeabilidad aumentada. Pero como la pérdida de plasma es proporcionalmente mayor, lo usual es que el paciente exhiba un hematócrito elevado.

Sobre el tratamiento de la anemia se recogen varios descubrimientos a través del tiempo y entre los ejemplos algo más recientes se puede citar que en 1920 esta enfermedad fatal era tratada por los médicos alimentando a los pacientes con grandes cantidades de hígado crudo y luego con su extracto. Después de una serie de estudios clínicos e innumerables pruebas, los médicos G. Minot, W. Murphy y G. Whipple en 1926 descubrieron que el hígado crudo servía para el tratamiento de la anemia perniciosa. En 1934 Frida Rabscheit- Robbins junto con George Whipple, descubrieron que una dieta rica en hígado curaba la anemia en los perros, lo cual llevó al tratamiento de la anemia perniciosa en los humanos. En 1948 fue aislada una sustancia que era efectiva en cantidades de micro - gramo para el tratamiento de la anemia perniciosa y de otros tipos de anemia, a esta sustancia se la llamó vitamina B<sub>2</sub> y ya en 1960 el esteroide anabólico Oximetolona fue elaborado en México como tratamiento de la anemia que no reacciona al tratamiento estándar.

El desarrollo reciente de mejores tratamientos ha eliminado casi por completo el empleo de los esteroides. Fue un científico de Amgen quien, en el año 1983, consiguió la clonación del gen de la eritropoyetina humana (EPO). La disponibilidad de la eritropoyetina recombinante ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la anemia.

El 2 de mayo del 2008 - CERA es el primer activador continuo de los receptores de la eritropoyetina indicado para el tratamiento de la anemia de origen renal. La Eritropoyetina Humana Recombinante está aprobada en la Unión Europea, los Estados Unidos y Suecia para corregir la anemia.<sup>20</sup>

La eritropoyetina o EPO es una hormona de naturaleza glicoproteica con 30 400 d de peso molecular y regula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea, su gen se expresa en el cromosoma 7(q11- q22) y codifica una proteína de 193 aminoácidos. Su producción y liberación es regulada por el nivel de oxigenación hístico y se produce principalmente por estimulación del RNA m en los riñones a nivel de las células peritubulares de la corteza interna y la médula externa, (90 %) y en segundo lugar, en el hígado a nivel de los fibroblastos intersticiales, aunque también , sobre todo en fetos, en cerebro y útero.

Su nombre significa "que facilita la creación" (en griego: poiesis) de glóbulos rojos (o eritrocitos). La eritropoyetina actúa cuando se une a un receptor celular específico (EpoR). La eritropoyetina (EPO) es el principal estimulador de la eritropoyesis.

El mecanismo que lleva a la producción de EPO pasa por la estimulación del tensor de oxígeno hístico (hipoxia tisular) causada por las células intersticiales peritubulares ante una proteína del hemo. La noradrenalina, la adrenalina y varias prostaglandinas estimulan la producción de EPO. La eritropoyetina producida en el riñón estimula a las células madre de la médula ósea para que aumente la producción de eritrocitos (glóbulos rojos). Su vida media en la circulación es de 6 a 10 h, se desconoce su destino final y no existe almacenamiento en ningún tejido, por lo que su producción mantiene los niveles plasmáticos oscilando las cifras normales en 430 m $\mu$ /mL.

Se invocan algunos factores que disminuyen la producción de EPO como: hiperviscosidad sanguínea, prematuridad, embarazo, inflamación, infecciones, cirugía, neoplasias, quimioterapia para cáncer y por supuesto la IRC.<sup>21-23</sup>

En Cuba, el Centro de Ingeniería Molecular de Anticuerpos Bodi (CIMAB) produce EPOr HU alfa, la cual pasó un exitoso ensayo clínico de eficacia, tolerancia y beneficios.

La purificación de la proteína EPO se logra en 1977, pero no es hasta 1985 en que se utiliza por primera vez en el mundo. El gen que codifica a la eritropoyetina fue clonado ese año y ha sido injertado con éxito en cerdos para producir artificialmente eritropoyetina recombinante humana.<sup>24</sup>

La Eritropoyetina Humana Recombinante es una forma de agente hematopoyético biosintético de la Eritropoyetina sérica (hormona endógena

glicoproteínica). La deficiencia de Eritropoyetina, acarrea severas enfermedades hematológicas, por lo que se ha tenido que echar mano de la biotecnología (Tecnología de DNA Recombinante) para la obtención de una hormona virtualmente idéntica: la Eritropoyetina Humana Recombinante (EHR), a partir de líneas celulares de ovarios de Hámsters chinos. La EHR se encuentra disponible como Eritropoyetina alfa (epoetin alfa) y como Eritropoyetina beta (epoetin beta).

La Eritropoyetina Humana Recombinante, actúa como la eritropoyetina natural, estimulando dos tipos de células progenitoras de glóbulos Rojos en la medula ósea: BFU –E y CFU –E, las cuales dan inicio al proceso de maduración de la línea eritroide hasta alzar en pasos subsecuentes la formación de reticulocitos en una semana y de Glóbulos Rojos, también llamados eritrocitos, en dos a tres semanas.<sup>25-27</sup>

La hematopoyesis o hemopoyesis, es el proceso de formación, desarrollo y maduración de los [elementos formes](#) de la [sangre](#) ([eritrocitos](#), [leucocitos](#) y [plaquetas](#)) a partir de un precursor [celular](#) común e indiferenciado conocido como [célula madre](#) hematopoyética pluripotencial, Unidad Formadora de Clones, Hemocitoblasto o stem cell. Las células madres que en el adulto se encuentran en la [médula ósea](#) son las responsables de formar todas las células y derivados celulares que circulan por la sangre. La hematopoyesis es un proceso de reemplazo continuo de células sanguíneas maduras cuya vida ha terminado, por células sanguíneas nuevas. Según demanda y necesidades del organismo, se van produciendo éstas células; dicha producción es regulada bajo un estricto

control llevado a cabo por la médula ósea roja y por los Factores de Crecimiento Hematopoyético y Linfopoyético .Existen varios tipos de células maduras las cuales se derivan de otras células pluripotenciales formadas algunas desde la vida embrionaria y otras células que se van diferenciando para madurarlas, bajo la influencia de factores celulares y humorales como las Interleucinas y los Factores estimuladores de colonias de Granulocitos/Macrófagos (GM-CSF)(granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) así como por los Factores de Crecimiento Hematopoyético. Ejemplo de células maduras: linfocitos B o células B, linfocitos T o células T, células Natural Killers o células NK, plaquetas, eritrocitos o células rojas, células blancas como los granulocitos, eosinófilos, basófilos y monocitos). Entre los Factores de Crecimiento Hematopoyéticos, se conoce al más importante regulador de la eritropoyesis: la Eritropoyetina (EPO) y al de la linfopoyesis: la trombopoyetina.

Las células sanguíneas son degradadas por el [bazo](#) y los [macrófagos](#) del hígado. Este último, también elimina las proteínas y otras sustancias de la sangre.

Los [histólogos](#) del siglo XIX y principios del XX clasificaban las células de la sangre en dos categorías o linajes según su supuesto lugar de origen: de la [médula ósea](#), o de los órganos linfoides ([ganglios linfáticos](#), [bazo](#) o [timo](#)). Con algunas correcciones, pues no se considera válida la suposición de un origen dual de las células sanguíneas y se entiende actualmente que todas tienen un origen único y común en la médula ósea, tal clasificación sigue vigente:

- La "estirpe mieloide", comprende a los [eritrocitos](#), [plaquetas](#), leucocitos granulares ([neutrófilos](#), [basófilos](#) y [eosinófilos](#)) y [monocitos-macrófagos](#). El desarrollo de tales elementos se conoce como mielopoyesis y parte de una célula madre precursora común.
- La "estirpe linfoide", comprende únicamente a los [linfocitos](#), que pueden ser de dos tipos: linfocitos B y linfocitos T (hay un tercer tipo, los linfocitos NK). El desarrollo de estas células se denomina linfopoyesis.

La eritropoyesis se aloja durante las primeras semanas de la vida intrauterina en el saco vitelino. Posteriormente, en el segundo trimestre de gestión se traslada al [hígado](#) y en la vida extrauterina, este proceso ocurre en la [médula ósea](#) principalmente de los huesos largos. Hacia los 20 años los huesos largos se llenan de grasa y la eritropoyesis se llevará a cabo en huesos membranosos como las vértebras, el esternón, las costillas y los ilíacos.

El proceso se inicia con una célula madre que genera una célula diferenciada para producir eritrocitos que mediante diferentes mecanismos enzimáticos llega a la formación de reticulocitos los cuales tres días después se transforman en hematíes maduros. La vida media de un eritrocito es de 120 días.<sup>28</sup>

Para formar Glóbulos Rojos a partir de la estimulación de Eritropoyetina natural o recombinante, se hace necesario el poseer otros elementos básicos como son: Hierro, Vitaminas B<sub>12</sub> y Ácido Fólico, en disponibilidad adecuada en el organismo del paciente.

La eritropoyesis fisiológica normal (formación de eritrocitos) conlleva mecanismos de retroalimentación. El factor estimulante más importante que propende por la formación de glóbulos rojos es la falta de oxígeno en los tejidos, conocida técnicamente como hipoxia. Esta señal de hipoxia es recibida fundamental y primariamente en el riñón, el cual, en condiciones normales, responde incrementando la producción y secreción de eritropoyetina natural en sus células. Esta eritropoyetina viaja por la sangre hasta la medula ósea donde estimula las dos células arriba mencionadas para formar glóbulos rojos, los cuales y a su vez ya formados, tendrán capacidad de transportar más cantidad de oxígeno, liberarlo a los tejidos y por ende disminuir o eliminar la hipoxia. Al reducir la hipoxia o eliminarla, la producción y liberación de Eritropoyetina cesa.

La vida finita de los [eritrocitos](#), con una media de 120 días, requiere su renovación ininterrumpida para sostener una población circulante constante. La eritropoyesis es el proceso generativo de los eritrocitos.

Un agente estimulante de la eritropoyesis (del inglés erythropoiesis-stimulating agent), comúnmente abreviado ESA, es un agente similar a la citocina eritropoyetina, que estimula la eritropoyesis, proceso encargado de la producción de eritrocitos. Los ESAs son parecidas a la proteína natural eritropoyetina tanto en la estructura química como en los procesos biológicos en que participan.

La EPO posee secuencias y acciones farmacológicas idénticas a las de la hormona endógena, pero difieren en la naturaleza de la composición de los

carbohidratos, no obstante, se obtienen efectos similares a los de la hormona endógena.<sup>26</sup>

La Eritropoyetina es una hormona producida por células intersticiales del riñón, controladas por el cromosoma 7 <sup>27</sup>. Su función es mantener constante la concentración de glóbulos rojos (eritrocitos) en la sangre; normalmente los glóbulos rojos se forman y se destruyen a la misma velocidad; no obstante, si el riñón percibe un descenso en la circulación de glóbulos rojos, libera a la EPO con el fin de estimular la producción de glóbulos rojos en la médula ósea; la principal misión de la EPO es acelerar el proceso de maduración de estas células (glóbulos rojos), consiguiendo aumentar su porcentaje en sangre (conocido como hematócrito). La Hematopoyesis produce más de 200 billones de células sanguíneas al día, por lo que requiere de una adecuada cantidad de minerales (hierro, cobre) y vitaminas (ácido fólico, B<sub>12</sub>, ácido ascórbico, riboflavina) para su buen funcionamiento. <sup>27</sup> La deficiencia en estos minerales y vitaminas provoca anemias y otras enfermedades hematológicas.

Está indicada en pacientes con anemias graves, que pueden estar causadas por insuficiencias renales o procesos tumorales, con el fin de inducir un aumento de la concentración de glóbulos rojos. En el manejo de anemia en Falla Renal Crónica (FRC) incluyendo pacientes con diálisis en etapa terminal y en pacientes sin diálisis y disminuir así las necesidades de transfusiones En pacientes bajo quimioterapia con enfermedad mieloide no maligna, en donde la anemia es secundaria a la quimioterapia, con el fin de disminuir las transfusiones en

quimioterapias de por lo menos 2 meses. Pacientes VIH positivo en terapia con zidovudina, para elevar y mantener los niveles de células rojas (manifestadas por el hematócrito y la hemoglobina) quienes manejan niveles de Eritropoyetina sérica o endógena  $\leq 500$  mU/ml y la dosis de zidovudina es de  $\leq 4,200$  mg/semana. En pacientes con anemia (hemoglobina  $>10$  a  $\leq 13$  g/dl) programados a cirugía electiva (no vascular o cardiaca) y que necesita transfusiones debido a su alto riesgo perioperativo.<sup>28,29</sup>

En general los efectos secundarios son los relacionados a los cambios hemodinámicos, como cefalea, hipertensión y secuestro al gasto cardiaco. En pacientes con fallo renal crónico generalmente la epoetin alfa es bien tolerada. Los efectos adversos ocurren en más del 3 % de los pacientes en tratamiento, como lo es hipertensión, cefalea, artralgia, náusea, edema, fatiga, diarrea, vómito, dolor en el pecho, astenia, vértigo, coágulos vasculares.<sup>28</sup> En pacientes con VIH y tratamiento con zidovudina, los efectos ocurren en más del 3 % de los pacientes manifestando febrículas, fatiga, cefalea, tos, diarrea, rash, nausea, congestión respiratoria, respiración entrecortada, astenia, vértigo.<sup>29</sup> En pacientes prequirúrgicos las reacciones secundarias ocurren en más de un 3 % de los pacientes, como febrícula, nausea, constipación, reacciones en la piel en el lugar de la inyección, vómito, prurito, insomnio, cefalea, vértigo, infecciones, hipertensión, ansiedad, diarrea, dispepsia, edema.<sup>28</sup> En pacientes con quimioterapia, los efectos adversos ocurren en más del 3 % con febrícula, diarrea, nausea, vómito, edema, astenia, fatiga, respiración entrecortada, parestesia, infección de vías altas, vértigo, dolor torácico.<sup>29</sup> La autora considera que los

eventos adversos son poco frecuentes durante el tratamiento con eritropoyetina si se tienen en cuenta las condiciones del paciente y los criterios para su indicación.

Algunos trabajos recientes apuntan sobre la posible asociación a un riesgo de progresión tumoral y posibles complicaciones tromboembólicas. Bohlius et al publicaron una revisión sistemática de 57 ensayos clínicos que incluyeron un total de 9.353 pacientes con cáncer y tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis más transfusiones o que recibían sólo estas últimas. Los resultados ponen de manifiesto que el uso de eritropoyetina (epoetina alfa, beta o darbepoetina) disminuye de forma significativa el riesgo de transfusiones, no obstante, se asocian a un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos (riesgo relativo [RR] = 1.67, 95% CI = 1.35-2.06; 35 ensayos, y 6769 pacientes). El aparente exceso de eventos tromboembólicos observado en varios ensayos podría relacionarse con la inclusión de pacientes no anémicos y/o con objetivos de hemoglobina por encima de las recomendaciones autorizadas.<sup>30</sup>

En el sistema cardiovascular en general la reacción adversa más frecuente es un aumento en la presión sanguínea o empeoramiento de hipertensión ya existente, especialmente en casos de un aumento rápido del hematócrito; también pueden ocurrir crisis hipertensivas con síntomas parecidos a encefalopatías (por ej: dolor de cabeza, confusión), disfunciones sensoriales y motoras, como alteraciones del lenguaje, dificultad en el andar, hasta ataques tónico-clónicos en pacientes con presión sanguínea normal o baja.<sup>31</sup> Durante el tratamiento con Eritropoyetina

puede ocurrir un aumento dependiente de la dosis, del recuento plaquetario del paciente, dentro del nivel normal, especialmente después de su administración vía I.V. Este efecto desaparece en el curso de la terapia continuada. Es posible una oclusión del sistema de diálisis, si la heparinización no es óptima. Puede darse trombosis de derivación, especialmente en paciente con tendencia a la hipertensión o cuyas fístulas venoso-arteriales presentan complicaciones (por ej: estenosis, aneurismas); en estos pacientes se recomienda una revisión precoz de las derivaciones y profilaxis de la trombosis, por ejemplo, con ácido acetilsalicílico. En muchos casos se observa una caída de los valores de ferritina sérica, acompañada de un aumento del hematócrito. Por consiguiente, se recomienda un tratamiento oral de sustitución de hierro con 200-300 mg /Fe<sup>2+</sup>/día en todos los pacientes con valores de ferritina sérica inferiores a 100 mg/l o saturación de transferrina por debajo del 20 %. En casos aislados puede presentarse hiperpotasemia o hiperfosfatemia temporal. Estos parámetros deben ser vigilados regularmente.<sup>30</sup> Otros: Hiperfibrinoginemia, trombosis renal, alucinaciones, esplenomegalia.<sup>31</sup> En resumen los efectos adversos más frecuentes son Hipertensión Arterial, cefalea, convulsiones, dolor torácico, artralgias, náusea, vómito, fatiga, reacción cutánea en el sitio de inyección.

Tal y como se ha comentado previamente, los resultados negativos de varios estudios con eritropoyetinas en pacientes oncológicos, motivaron la revisión de las fichas técnicas por parte de las agencias reguladoras. Varios son los estudios publicados en los últimos años (Leyland-Jones, 2003, Henke M. et al 2003, Wrigth 2007), además de un reciente meta-análisis (Bennet, 2008) donde se ha puesto

de manifiesto el aumento en la incidencia del tromboembolismo venoso y la mortalidad en pacientes con cáncer tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis.<sup>31</sup> A criterio de la autora y por la generalidad de los estudios revisados el único evento adverso encontrado en la mayoría de ellos ha sido la hipertensión arterial descompensada que ha cedido con terapéutica habitual.

Está contraindicada cuando existe Hipertensión Arterial incontrolada <sup>29</sup>. Hipersensibilidad conocida a la Eritropoyetina Recombinante o a alguno de los componentes del fármaco como al ácido benzoico, metabolito del alcohol bencílico; no debe utilizarse en pacientes que, en el mes precedente al tratamiento, hayan sufrido un accidente cerebrovascular o un infarto de miocardio, pacientes con angina de pecho inestable, o pacientes con riesgo de trombosis venosa intensa, como aquellos con un historial de enfermedad tromboembólica venosa. No debe ser administrada durante el embarazo ni en la lactancia, ni tampoco en los niños, debido a que de momento no se tiene experiencias en estos casos. El uso de Eritropoyetina Recombinante no está indicado en pacientes neoplásicos o HIV activos o en pacientes quirúrgicos, cuya anemia se deba a carencias de ácido fólico, Vitamina B<sub>12</sub>, carencia de hierro, hemorragias digestivas o de otro origen. Antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Hipertensión Arterial descontrolada.

Debe usarse con máxima precaución en los casos de Hipertensión Arterial no tratada, tratada insuficientemente o difícilmente controlable. Se puede desarrollar deficiencia de hierro por lo que es necesario monitorizar constantemente al

paciente de sus niveles sanguíneos de éste mineral. Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> deben ser corregidas debido a que éstas merman la eficacia de la Eritropoyetina Recombinante. En casos previos de trombocitosis y várices, estas deben ser consideradas por el aumento de riesgo de sucesos tromboembólicos e insuficiencia hepática crónica. Además, tener en cuenta que el uso inadecuado en personas sanas puede conducir a un aumento excesivo del hematócrito y asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden ser peligrosas para la salud.

No hay interacciones medicamentosas significativas con hormonas como Andrógenos (Decanato de Androlona) en pacientes con fallo renal crónico incrementa la respuesta a la Eritropoyetina Recombinante lo que permite disminuir el número de dosis del medicamento. El Probenecid inhibe la secreción renal tubular, lo cual pudiera disminuir la producción de Eritropoyetina. Ninguna de importancia clínica.<sup>32</sup>

En caso de sobredosis, al no ser detectable en el hematócrito, puede continuar en aumento por varios días después de la administración lo cual puede crear altos niveles obteniendo así cambios en la viscosidad en la sangre debido a su abuso. Como antídoto la venodisección (flebotomía) reduce la presión sanguínea en pacientes con hipertensión que no responde a antihipertensivos y sea secundaria al tratamiento con Eritropoyetina Recombinante.<sup>28</sup>

Farmacocinética de la Eritropoyetina (EPO)

Existen diferentes variantes de Eritropoyetina Recombinante en el mercado, y las más habituales en Europa son la Epoetina alfa y Epoetina beta.

La farmacocinética de ambas variantes de EPO recombinante siguen un patrón similar, aunque con diferencias que pueden llegar a ser significativas. La metabolización de la Epoetina beta es más lenta con lo que se mantiene durante más tiempo en el organismo y por tanto su efecto en la producción inicial de reticulocitos parece ser un poco más consistente, aunque no hay diferencias significativas en los resultados finales. En diferentes estudios realizados con respecto a los tiempos de metabolización de ambas formas de EPO recombinante, se objetiva un retraso en la eliminación total de la Epoetina beta con respecto a la Epoetina alfa, llegando a ser ese retraso de hasta un 20 % en el caso de la utilización de la vía intravenosa, diferencia que es menor cuando se utiliza la vía subcutánea.

Hecha esta aclaración en cuanto a las diferencias en el tiempo de metabolización de las epoetinas alfa y beta, hay que decir que una gran parte de los estudios de farmacocinética realizados, lo han sido con epoetina alfa, y en adelante los datos que vayamos aportando se referirán a tal principio activo.

Farmacocinética en el caso de 1 inyección aislada

Cuando se utiliza la vía Intravenosa, los niveles de Eritropoyetina en suero se disparan al momento, con unos niveles absolutos directamente relacionados con la dosis de EPO utilizada, para comenzar a decrecer rápidamente. Se considera

que la semivida de la EPO por vía intravenosa es de 4 horas en personas normales, existiendo ligeras variaciones individuales y variaciones relacionadas con la edad, con semivida de 6 horas aproximadamente en los niños. Siendo la eliminación tan rápida, con dosis muy altas se produce la eliminación completa prácticamente en 48 horas, y con dosis menores en menor plazo.

Cuando se utiliza la vía subcutánea, los niveles pico de EPO en suero son muy inferiores a los alcanzados con la misma dosis por vía intravenosa, y van aumentando lentamente alcanzando su valor máximo a las 12-18 horas de su inyección, siendo tanto el valor de pico máximo como el tiempo necesario para alcanzarlo dependientes de la dosis utilizada.

La vida media es difícil de evaluar y se estima en unas 24 horas, por tanto, muy superior a la vía intravenosa. Esta diferente evolución de las concentraciones en suero de la EPO cuando se utiliza por vía subcutánea, parece que en gran parte está mediada por las diferencias en la absorción del producto, y es igualmente esta, la absorción desde el lugar de inyección, la razón de la gran variabilidad que se encuentra a la hora de determinar la vida media y su eliminación total. Por el contrario, la utilización de la vía subcutánea aumenta la eficacia de la EPO si relacionamos eficacia con aumento de los parámetros sanguíneos.

Farmacocinética en el caso de inyecciones seriadas

Existen diferencias entre la utilización de una dosis única de EPO o su uso continuado. A pesar de que teóricamente no existe acumulación del producto y

que la eliminación de la 5ª dosis, por ejemplo, sea similar a la 1ª dosis, varias inyecciones continuadas de EPO van a dar resultados diferentes en cuanto a sus niveles en sangre, resultados que van a depender de la vía de administración, de la dosis, de la frecuencia de las inyecciones y de la duración total del tratamiento.

Según estudios publicados en la literatura internacional, parece que la vía de administración más usual porque el efecto clínico es superior es la vía subcutánea. Con la utilización de la EPO por vía subcutánea en frecuencias de administración de 3 o 4 inyecciones semanales, se consigue un mejor mantenimiento de la concentración en sangre, sin tantos altibajos como los que genera la rápida eliminación que se produce al utilizar la vía intravenosa.

En función del tiempo de utilización, así como de las dosis utilizadas, tras la administración de la última inyección de EPO subcutánea, se necesitan en torno a 3 - 4 días para que los niveles en suero bajen hasta los niveles basales o anteriores al comienzo del tratamiento; hay que significar que a la hora de realizar un análisis de la concentración de EPO en suero, no se consigue diferenciar la EPO exógena con la EPO endógena, con lo que el valor resultante es la suma de ambos orígenes. También tenemos que tener en cuenta que esa evolución descendente se produce por 2 razones:

1. La eliminación de la EPO exógena da lugar a una disminución acelerada de los niveles en sangre.

2. Al haber estado durante un tiempo administrando EPO exógena, se ha producido un feedback negativo con lo que la producción endógena de EPO ha disminuido de forma muy importante.

Ese freno en la producción de EPO no se produce en exclusiva en tanto exista un aporte exógeno de Eritropoyetina, sino que puede prolongarse en el tiempo y de hecho se prolonga dando lugar a que en esos días siguientes se produzca una disminución añadida de los niveles de EPO en suero, encontrándose concentraciones claramente por debajo de los niveles habituales en esa persona antes de cualquier tratamiento.

Al cabo de unos días más comienza a activarse nuevamente la producción endógena de Eritropoyetina, con lo que los valores en sangre van a ir poco a poco recuperando sus niveles basales y con ello un cierto equilibrio entre la formación y la metabolización de la EPO. El tiempo necesario para que se reactive la producción natural de EPO es variable en función de la situación concreta, pero está relacionada principalmente con los niveles de Hemoglobina (que, por lo visto, valores altos en relación a los valores habituales de la persona pueden frenar la producción de EPO endógena) y con la tensión tisular de oxígeno, que al fin y al cabo está relacionada con la Saturación Arterial de Oxígeno y ésta a su vez con el nivel de oxígeno del aire inspirado

En resumen, existen diferencias en la Farmacocinética entre la Eritropoyetina alfa y la beta, posiblemente en la glucosilación y en la fórmula comercial de la preparación.

Eritropoyetina alfa: Su absorción es lenta e incompleta cuando es administrada por inyección subcutánea. En 15 minutos se encuentran concentraciones máximas en sangre cuando es aplicado vía IV, y por vía subcutánea se encuentran dentro de las 4-24 horas. La biodisponibilidad de Eritropoyetina alfa inyectada por vía subcutánea es aproximadamente del 25 %. Después de administración IV la vida media es en 16 horas en pacientes con Falla Renal Crónica (FRC) y es menor en pacientes con función renal normal. Cuando la administración es por vía subcutánea la vida media es en 24 horas. Se elimina por vía urinaria.

Eritropoyetina beta: Su absorción es lenta e incompleta después de inyección subcutánea. La biodisponibilidad es del 23-42 % con picos máximos en sangre es de 12-28 horas después de una administración subcutánea. La vida media es de 13 a 28 horas después de una administración subcutánea.<sup>29</sup>

La posología en adultos depende de la patología tratada, puede ser IV o SC, de inicio 50 a 100 UI / kg de peso corporal, 3 veces por semana; sostén 25 UI / Kg. de peso corporal, 3 veces por semana en la Insuficiencia renal crónica<sup>29</sup>. La dosis semanal también se puede repartir en dosis diarias. Se han propuesto diferentes protocolos de tratamientos siempre teniendo en cuenta que la dosis máxima no debe sobrepasar las 240 U.I./Kg. 3 veces por semana, es decir un total de 720 U.I./kg. La dosis de mantenimiento: a titulación individual. En general los ajustes de incrementos posológicos se realizan cada mes. El tratamiento implica además

medir los depósitos de hierro y repletarlos, ya que sus valores disminuidos impiden los efectos eritropoyéticos.

La presentación: ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 5235 Sol. Iny. de 2,000 UI de liofolizado con o sin 1ml de agua estéril para inyectar (Envase con 12 ampolletas)

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 5305 Sol. Iny. de 4,000 UI de liofolizado con o sin 1ml de agua estéril para inyectar (Envase con 6 ampolletas)

Estudios recientes han demostrado que la EPO incrementa los niveles de TNF y reduce los de IL-6. Estos datos sugieren que esta media las citoquinas protectoras en patologías inflamatorias del SNC.<sup>33, 34</sup>

En múltiples estudios realizados el único efecto adverso que se encontró fue la HTA agravada o que reapareció en 50 % de los casos, pero que disminuye entre 29 y 33 % en el seguimiento, con tratamiento farmacológico y cambios en la prescripción de diálisis en el caso de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, sin complicaciones graves secundarias, ni suspensión del empleo de EPO-rHu. Un comportamiento similar se reporta internacionalmente.<sup>34-38</sup> Se plantea que es la IRC-terminal la que condiciona su aparición, ya que el empleo de EPO-rHu en la anemia inducida por quimioterápicos, del SIDA y del Mieloma Múltiple, pese a que se emplean dosis hasta cinco veces mayores, no la condiciona. Existen factores clínicos de riesgo para su aparición: preexistencia de HTA en etapa

predialítica, intensidad de la anemia, velocidad de incremento del Hto o máximo alcanzado, dosis de EPO-rHu y ruta de administración.<sup>39-43</sup>

Un ensayo clínico aleatorizado realizado con 160 pacientes ingresados en diferentes UCI de Estados Unidos, demostró que la administración de eritropoyetina a dosis de 300 U/kg durante 5 días y posteriormente cada 48 h, con el fin de conseguir un hematócrito mayor de 38 %, se asoció con una disminución significativa en el número de concentrados de hematíes transfundidos (166 concentrados en el grupo de pacientes que recibieron eritropoyetina frente a 305 concentrados en el grupo de pacientes que recibieron placebo;  $p < 0,002$ ). La frecuencia de efectos adversos fue del 36 % en el grupo tratado con eritropoyetina.

Se concluyó en los estudios que, en los pacientes de UCI, la administración semanal de 40.000 unidades de eritropoyetina recombinante humana reduce la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes y aumenta la hemoglobina. La ausencia de beneficios clínicamente relevantes y de estudios de costo/efectividad hace que la administración de eritropoyetina no esté actualmente indicada en la población general de enfermos críticos.<sup>44-46</sup>

La eritropoyetina, todavía, no es barata. El coste estimado por ciclo de quimioterapia está entre 3.700 y 6.600 dólares a nivel internacional. La evidencia sobre la eficacia tiene que contrastarse con el coste. Existen otros trabajos interesantes de costo - efectividad y sobre ensayos que describen más ampliamente los efectos beneficiosos sobre la calidad de vida como los

reportados en grupos etéreos de recién nacidos pretérminos.<sup>47-49</sup> En nuestro medio el Heberitro producido en el Centro de Ingeniería y Biotecnología de nuestro país tiene un costo de 50 pesos moneda nacional. Se ha planteado la necesidad de más estudios para determinar si esta reducción en la necesidad de transfusión sirve para mejorar otros desenlaces clínicos.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

- Determinar la eficacia de la aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante en el tratamiento de la anemia del paciente quemado.

### **Específicos:**

1. Describir los pacientes en estudio de acuerdo a edad, sexo e índice de gravedad.
2. Determinar las variaciones de la hemoglobina y el hematocrito en respuesta a la aplicación de Heberitro.
3. Identificar los pacientes que requirieron la administración de transfusiones sanguíneas y en qué momento.
4. Verificar la presencia de eventos adversos con la aplicación de la eritropoyetina en la muestra estudiada.
5. Establecer el promedio de estadía hospitalaria con el uso de la Eritropoyetina Humana Recombinante.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó un estudio experimental tipo ensayo clínico y longitudinal, para determinar la eficacia de la aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante en el tratamiento de la anemia del paciente quemado, en los servicios de Cirugía Plástica y Caumatología de los Hospitales Universitarios "Manuel Ascunce Domenech" de la ciudad de Camagüey y Dr. Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila, en el período comprendido de enero de 2007 a enero de 2009. Este estudio complementa el Proyecto de investigación (Notificación de uso de eritropoyetina "Heberitro" en pacientes quemados), del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba.

El universo de estudio estuvo integrado por 87 pacientes quemados ingresados y tratados en el Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología en el período establecido.

La muestra estuvo integrada por los 21 pacientes que sufrieron anemia por quemaduras y cumplieron con los criterios de inclusión durante el tiempo de estudio y a los cuáles se les administró tratamiento con Heberitro.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes portadores de quemaduras de cualquier grado, etiología y forma de producción.
- Pacientes contemplados en el Índice Cubano de Pronóstico como: menos graves, graves, muy graves, críticos y críticos extremos.
- Pacientes portadores de anemia post quemadura.
- Pacientes que dieron su consentimiento de participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes que padecen de hipertensión arterial no controlada.
- Paciente que presentan hipersensibilidad a productos derivados de células de mamíferos.
- Pacientes con eritroleucemia.
- Pacientes que presentan hipersensibilidad a la albúmina.
- Gestantes.
- Pacientes portadores de anemias agudas o no relacionadas con las lesiones por quemaduras
- Niños

- Pacientes que no dieron su consentimiento para integrar el estudio

**Criterios de salida:**

- Pacientes que abandonen el tratamiento.
- Pacientes que fallezcan.
- Pacientes que presenten reacción adversa.

**TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO**

Los pacientes quemados que ingresaron a los servicios de caumatología y que cumplieron con los criterios de inclusión ya descritos, se les determinó la Hemoglobina, Hematócrito, Hierro sérico y conteo de reticulocitos al inicio del tratamiento como base, y luego durante el tiempo de administración del Heberitro con frecuencia bisemanal.

Se consideró anemia cuando los niveles de hemoglobina disminuían por debajo de 100 g/L

Acorde con los criterios anteriores, de 87 enfermos, 21 pacientes con Hemoglobina inferior a 100 g/l y que cumplieron con los criterios de selección, fueron tratados previo consentimiento informado (Anexo 1). A los pacientes se les inició tratamiento con eritropoyetina a dosis de 150 U/kg de peso, por vía endovenosa fundamentalmente o subcutánea, tres veces a la semana (lunes, miércoles y viernes) hasta lograr cifras de hemoglobina mantenidas de 120 g/l.

Cuando dichas cifras alcanzaban valores mayores o iguales a 140 g/l se suspendía el tratamiento según esquema protocolar propuesto (Anexo 2) o lograban su cicatrización. Se administró fumarato ferroso (tableta de 200 mg) dos veces al día por vía oral.

Las muestras para análisis, se efectuaron en ayunas con frecuencia bisemanal. Para establecer la eficacia se consideró el incremento del Hematócrito, en Volumen por ciento (V %), sobre valor basal individual y de la misma manera la hemoglobina en gramos por litro (g/L) sin transfusiones sanguíneas o disminución de su uso. Se valoró la seguridad por la aparición o no de efectos adversos, relacionados directamente con el producto empleado.

Se transfundió paquete globular a los pacientes que presentaron Hb menor a 100 g/L, previo a ser intervenidos quirúrgicamente (necrectomías, injertos de piel) o si descompensación hemodinámica según criterio clínico del personal médico. Se anotó si requirió alguna transfusión de paquete globular durante el tiempo que duró el estudio.

La recolección de la información se realizó a través de un cuestionario (Anexo 3) que fue elaborado a criterio de autor apoyado por la planilla de recolección de datos de Notificación del uso del Heberitro del Proyecto Nacional de Farmacovigilancia (Anexo 4).

Los datos fueron procesados por medios automatizados, con ayuda de un PC Pentium IV, con paquete estadístico EPINFO.

Los resultados se expresaron en tablas de frecuencia y gráficos. Se utilizó estadística descriptiva (Anexo 5) para analizar las características clínicas iniciales de los pacientes y las particularidades que caracterizaban la muestra según grupo de edad, usando valor medio para la misma y la moda para la distribución de la muestra por sexo e índice de gravedad. Se observó el porcentaje de incremento o no de los niveles de Hb, Hto, y la necesidad de transfusión de paquete globular durante el tiempo que duró el estudio, y se aplicó un ANOVA (Anexo 6), prueba inferencial como análisis de varianza para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas de incremento de la Hb y el Hto en las dos primeras determinaciones bisemanales comparadas con las cifras basales. Además, Duncan (Anexo 7) para saber qué semana en esencia provocaba la diferencia.

Se determinó además con análisis descriptivo el porcentaje de pacientes que necesitó transfusión de paquete globular durante el tiempo que duró el estudio, así como los eventos adversos ocurridos. Además, el promedio de días hospitalarios y su variación estándar.

#### Clasificación y Operacionalización de las variables

Utilizaremos las siguientes variables:

**Independientes:** Sexo, edad, índice de gravedad según extensión y profundidad de las quemaduras.

**Dependientes:** Niveles séricos de Hb, Hto, transfusiones de paquete globular, días de estancia intrahospitalaria.

1- Grupo de edad (cuantitativa continua)

De 15 a 29 años

De 30 a 44 años

De 45 a 59 años

De 60 años y más

2- Sexo (cualitativa nominal): Femenino o Masculino.

3- Extensión de las quemaduras (cuantitativa continua) en % de superficie corporal quemada por esquema de Kirschbaum o regla de los tres.

4- Profundidad de las quemaduras (cualitativa ordinal politómica)

◆ Primer grado (epidérmicas): No forman ampollas, lesiones secas, eritematosas, hiperestesia, no decolan, consistencia normal.

◆ Segundo grado (dérmicas): epidermis y dermis

- Segundo grado superficial o dérmicas A: epidermis y dermis papilar: forman ampollas de contenido claro, tienen aspecto rosado, muy dolorosas, decolan, consistencia normal, forman costras finas durante su evolución.

- Segundo grado profundas o dérmicas AB: epidermis y dermis reticular: color rojo cereza, dolorosas, forman ampollas con contenido turbio, decolan fácilmente, consistencia normal, forman costras gruesas durante su evolución.

◆ Tercer grado o hipodérmicas B: hipodermis: coloración blanca nacarada, dorado o carbonizado, analgesia, no forman ampollas, lesiones secas, consistencia aumentada en relación directa con la profundidad, acartonada. Evolucionan a la formación de escaras.

#### 5- Índice de gravedad (cuantitativa continua)

Índice de gravedad	Pronóstico
0.1-1.49	Leve
1.50-4.99	Menos grave
5.0-9.99	Grave
10.0-19.99	Muy grave
20.0-39.99	Crítico
40.0 ó más	Crítico extremo

#### 6- Variación de la hemoglobina (Hb en G/L) (cuantitativa discreta):

## 7- Variación del hematócrito (Hto-V %) (cuantitativa discreta)

### Valores normales

Los rangos de normalidad son muy variables en cada población, dependiendo de factores [ambientales](#) (nivel sobre el mar) y [geográficas](#). A [nivel del mar](#) encontraremos valores normales mínimos, y a gran altura los valores normales deberán ser más altos (la menor [presión parcial](#) de [oxígeno](#) (O<sub>2</sub>) obliga al organismo a optimizar su transporte). Además, hay variaciones de sexo, observando valores menores en las mujeres (posiblemente por la pérdida de [eritrocitos](#) y contenido sanguíneo en cada [ciclo menstrual](#)). Tomamos los valores de referencia de nuestra institución que determina la hemoglobina en sangre utilizando solución de referencia de Cianometahemoglobina (Hemotest).<sup>50</sup>

$$C_m = \frac{A_m \times C_r}{A_r}$$

Ar

Dónde: C<sub>m</sub>: Concentración de Hb en g/l

A<sub>m</sub>: Absorbancia de la muestra de ensayo.

C<sub>r</sub>: Concentración de Hb de la solución de referencia en g/l

A<sub>r</sub>: Absorbancia de la solución de referencia.

Utilizando el cálculo directo por el factor:

C<sub>m</sub> = A<sub>m</sub> x 367,7 donde: 367,7: factor que tiene en cuenta la dilución de la sangre y el coeficiente de absorción milimolar de la hemoglobina.

<b>Sexo</b>	<b>Hematocrito</b>	<b>Hemoglobina</b>
Hombres	40-50 %	120-150 g/l
Mujeres	36-43 %	110—130 g/l

8- Transfusiones de paquete globular (cualitativa nominal)

- Requirió
- No requirió

9- Momento en que se transfundió (cualitativa nominal)

- Antes del tratamiento
- Durante el tratamiento

10- Días de estancia intrahospitalaria. (cuantitativa discreta)

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1: "Eficacia de la aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante en el tratamiento de la anemia del paciente quemado". Distribución de los pacientes según grupo de edad.

Grupo de edad (Años)	n	%
De 15 a 29 años	2	9.5
De 30 a 44 años	8	38.1
De 45 a 59 años	6	28.6
De 60 años y más	5	23.8
Total	21	100

Fuente: Planilla de recolección de datos

Coincidiendo con las estadísticas epidemiológicas actuales el mayor número de pacientes se registró en las edades comprendidas entre 30 a 44 años seguidas de los incluidos entre los 45 a 59 años en ambos grupos, predominando el sexo femenino. Similares resultados se registran en otras bibliografías.<sup>51</sup>

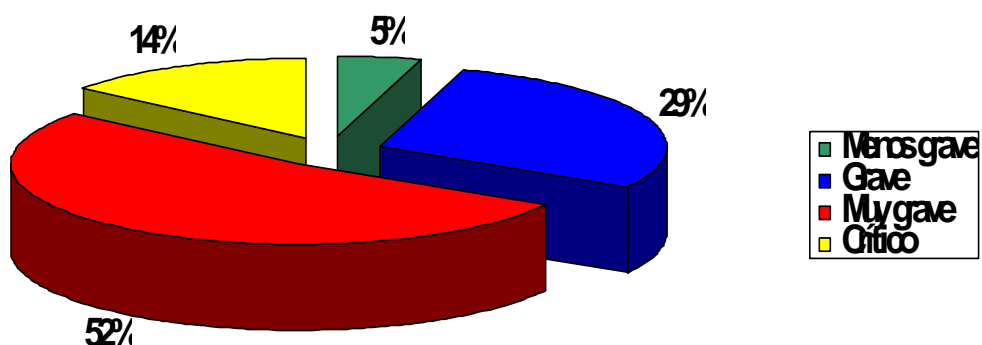
Contrario a otras revisiones, sobre todo en países de bajo nivel socioeconómico como República Dominicana, donde se reporta que el 40 % de todas las quemaduras corresponden a las edades menores de 14 años, mientras que a los adultos corresponden el 60 % restante. Sin embargo, se plantea que dos tercios de todas las quemaduras ocurren en el hogar y la mayoría involucra a adultos jóvenes, edad promedio de 34 años y niños que en el caso particular de este estudio no se encuentran en los criterios de inclusión.<sup>51,1</sup>

Tabla 2: Distribución de los pacientes según sexo.

Sexo	n	%
Masculino	9	42.9
Feminino	12	57.1
Total	21	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Como podemos observar predominó el sexo femenino en un 57.1 % en la muestra estudiada lo cual difiere de la bibliografía consultada donde se observó que la proporción masculino: femenino fue de 3:1, la cual se reduce en ambos sexos a medida que llegan a edades por encima de los 60 años.<sup>51,1</sup>

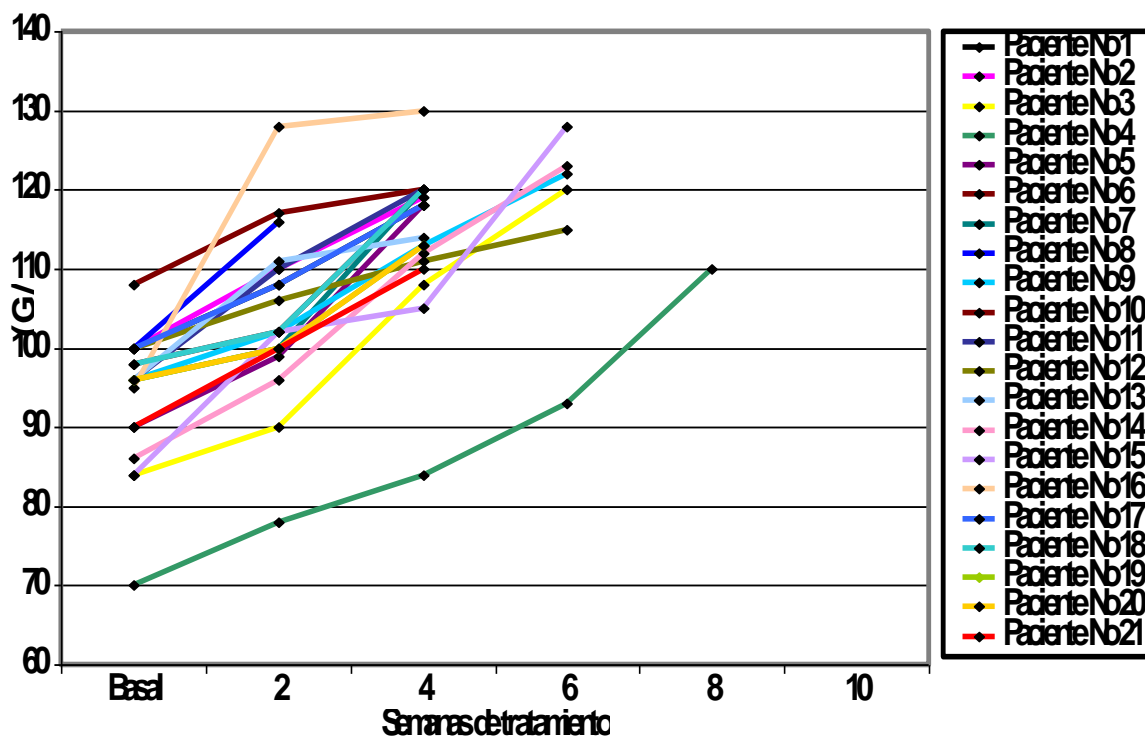


Distribución de los pacientes según índice de gravedad. Gráfico 1.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

El Gráfico 1 representa la distribución de la muestra según índice de gravedad donde, según el Índice Cubano de Pronóstico, predominaron los pacientes clasificados como Muy Graves (52 %) seguidos de los Graves. Tener en cuenta que incluimos en nuestro estudio los pacientes con anemia causada por las

quemaduras, patología poco frecuente en las categorías de leves y menos graves que de presentarse generalmente se deben a otras causas en sí y no por la magnitud de la lesión. No obstante, incluimos dos pacientes Menos graves según criterio clínico durante el tiempo de estudio.

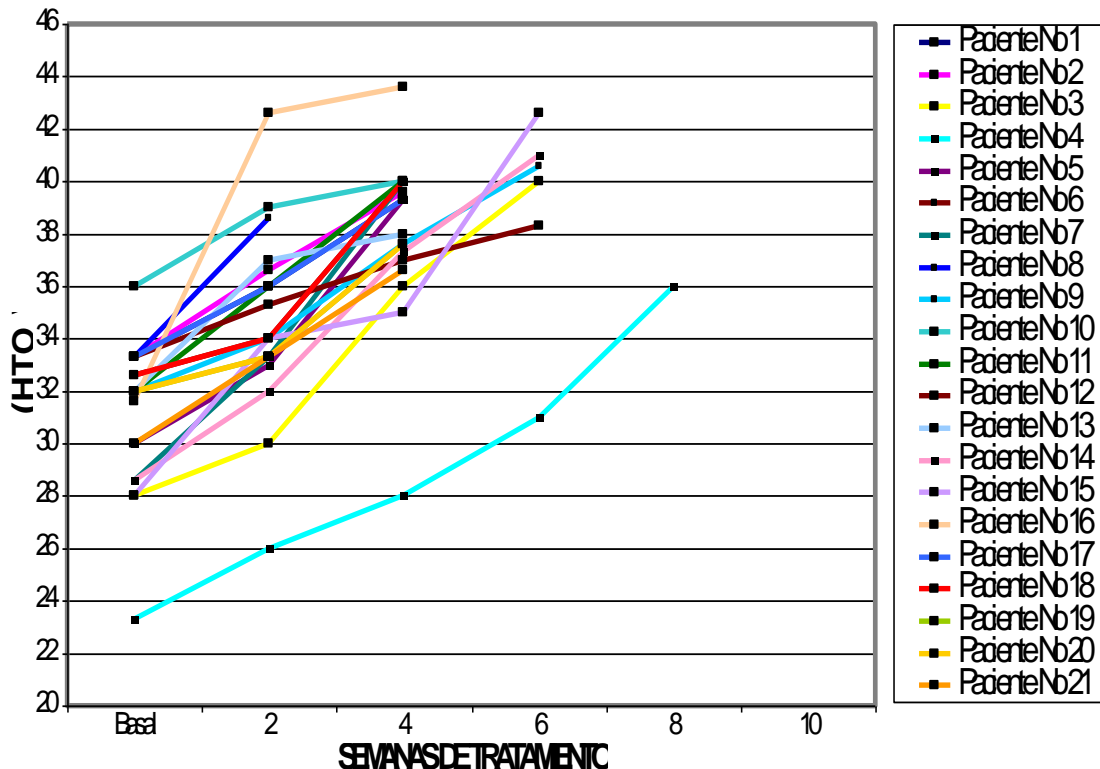


Incremento de la hemoglobina en respuesta a la aplicación del Heberitro. Gráfico 2.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

En la gráfica 2, de los 21 pacientes a los cuales se les aplicó el Heberitro, se evidenció un incremento mantenido de la Hemoglobina en la totalidad de los

pacientes y a lo largo del tratamiento con determinaciones bisemanales, con una significación del 95 % según la muestra estudiada al ser  $p < 0.05$  según ANOVA (Anexo 6) lo que demuestra estadísticamente que existen diferencias significativas de incremento de la hemoglobina entre las semanas de aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante. Estos resultados son similares a los estudios internacionales con reportes de empleo entre 120-150 U, incluso hasta 350 U/Kg. /semana.<sup>52-54</sup>



Incremento del Hematócrito en respuesta a la aplicación del Heberitro. Gráfico3.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

En la Grafica 3 se manifiesta el incremento significativo del hematócrito entre las semanas de aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante, con una significación estadística del 95 % para la muestra estudiada al ser  $p < 0.05$  según ANOVA (Anexo 6).

Además, se aplicó DUNCAN (Anexo 7) a ambos parámetros para saber en qué determinación bisemanal radicaba la diferencia siendo positiva en todas las determinaciones bisemanales que resume un notable incremento tanto de la hemoglobina como del hematócrito con la aplicación del Heberitro..

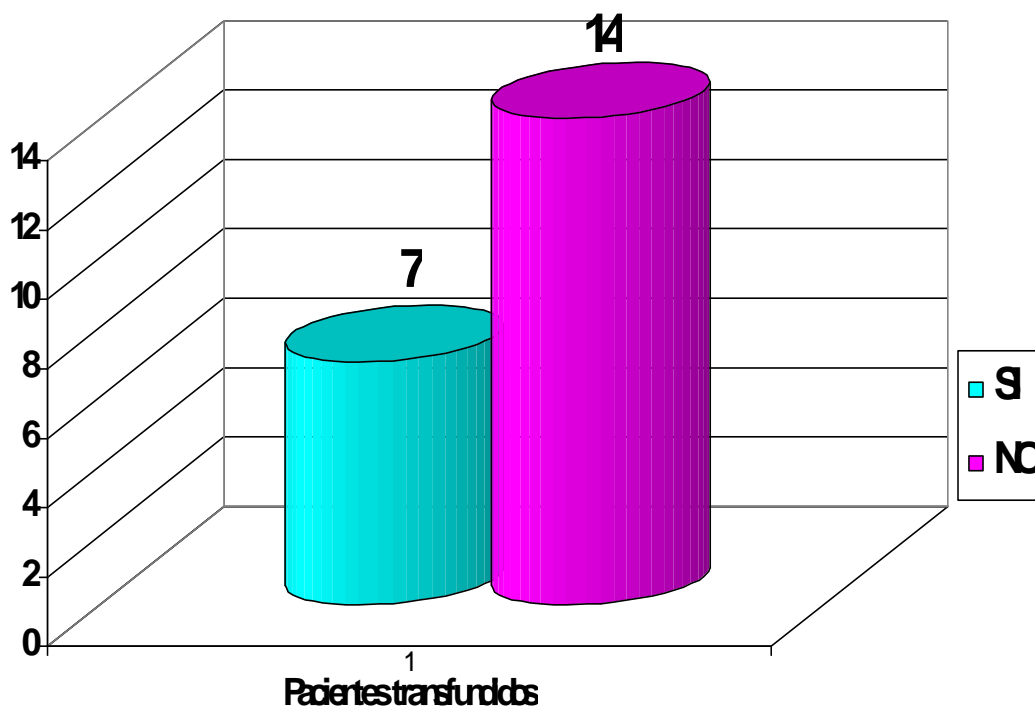
Pérez-Oliva, Lagarte y Herrera describieron resultados de otros estudios que coincidieron con un 89 % de criterio de eficacia del uso del Heberitro en pacientes anémicos hemodializados. El hematócrito aumentó de 22 V % a 30,4 V %. En estos el número de pacientes transfundidos pasó de 94.4 % pretratamiento a menos de 14 %.<sup>24</sup>

En revisiones actualizadas y publicadas, autores como Cabrera, Ruiz Antorán y Sancho López evaluaron la eficacia de la eritropoyetina en numerosos ensayos clínicos donde se ha demostrado que el tratamiento con EPO aumenta los eritrocitos y los niveles de Hb, disminuye la necesidad de transfusiones y mejora la calidad de vida en estos pacientes. Aunque no existe un consenso para definir la respuesta, se considera que ésta se produce cuando la hemoglobina aumenta en al menos 1g/dL respecto a las cifras basales o se produce un incremento del hematócrito del 6 %, tras cuatro semanas de tratamiento.<sup>55</sup>

Cody , Daly , Campbell y Donaldson realizaron revisiones publicadas que incluyeron 15 ensayos (461 participantes) y describen resultados tales como que hubo una mejoría marcada en la hemoglobina (DMP 1,82 g/dL; IC del 95 %: 1,35 a 2,28) y el hematócrito (DMP 9,85 %, IC del 95 %: 8,35 a 11,34) con el tratamiento y una disminución del número de pacientes que requerían transfusiones de sangre (RR 0,32; IC del 95 %: 0,12 a 0,83). Los datos de los estudios que informaron la calidad de vida o la capacidad para realizar ejercicios demostraron una mejoría en el grupo de tratamiento. No se identificó un aumento significativo de los efectos adversos. <sup>37</sup>

Según otros estudios el uso de eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo) en pacientes con anemia y cáncer fue aprobado por la administración que regula el uso de alimentos y drogas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) registrándose aumento de hemoglobina en el 73.5 %, y normalización en el 64.7 %. El requerimiento transfusional se redujo 50 %. El aumento de la hemoglobina > 0.5g/dl en dos semanas fue la variable de respuesta precoz más significativa. Los parámetros de calidad de vida mejoraron correlativamente con la respuesta a la rHuEpo. Plantean que es indiscutible la utilidad de la rHuEpo. La calidad de vida y el requerimiento transfusional mejoraron significativamente.

56-59.



Administración de transfusiones según necesidad del paciente. Gráfico 4

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Como se puede apreciar en la gráfica anterior 14 de los casos tratados (66.6 %) no requirieron la administración de transfusiones de paquete globular durante la administración del Heberitro.

Tabla 3: Momento en que fueron transfundidos los pacientes.

Antes del tratamiento		Después del tratamiento		Total	
n	%	n	%	n	%
5	71.43	2	28.57	7	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

De los pacientes transfundidos, 5 recibieron unidades de paquetes globulares en etapa pre-tratamiento, o sea durante el primer o segundo día de iniciado el mismo cuando no se había logrado el efecto del medicamento y por necesidad clínica lo requerían como lo refleja la tabla anterior. Solo dos de estos pacientes para un 28.57 % recibieron dicha terapéutica durante el tratamiento. Uno de ellos resultó ser un quemado crítico portador de quemaduras eléctricas con gran destrucción tisular y al cuál se le realizó manejo quirúrgico de amputación de miembros en más de un acto quirúrgico y un segundo paciente con quemaduras hipodérmicas circulares en miembros superiores donde se practicó la táctica quirúrgica activa en dos ocasiones con frecuencia de menos de siete días. Estos resultados de disminución de la necesidad de transfusiones coinciden con los reportados por múltiples estudios nacionales e internacionales.<sup>24, 38,44-49,56-59</sup>

Bohlius et al publicaron una revisión sistemática de 57 ensayos clínicos que incluyeron un total de 9.353 pacientes con cáncer y tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis más transfusiones o que recibían sólo estas últimas. Los resultados ponen de manifiesto que el uso de eritropoyetina (epoetina alfa, beta o darbepoetina) disminuye de forma significativa el riesgo de transfusiones.<sup>60</sup>

[Silver y Corwin](#) en un ensayo clínico aleatorizado realizado con 160 pacientes ingresados en diferentes UCI de EEUU, demostraron que la administración de eritropoyetina a dosis de 300 U/kg durante 5 días y posteriormente cada 48 h, con el fin de conseguir un hematócrito mayor de 38 %, se asoció con una

disminución significativa en el número de concentrados de hematíes transfundidos (166 concentrados en el grupo de pacientes que recibieron eritropoyetina frente a 305 concentrados en el grupo de pacientes que recibieron placebo;  $p < 0,002$ ).<sup>44</sup>

El uso de eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo) en pacientes con anemia y cáncer fue aprobado por la administración que regula el uso de alimentos y drogas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA). Aunque los resultados fueron excelentes, el costo limita su utilización. Se registró aumento de hemoglobina en el 73.5 %, y normalización en el 64.7 %. El requerimiento transfusional se redujo 50 %. El aumento de la hemoglobina  $> 0.5\text{g/dl}$  en dos semanas fue la variable de respuesta precoz más significativa. Los parámetros de calidad de vida mejoraron correlativamente con la respuesta a la rHuEpo.<sup>61-62</sup> La calidad de vida y el requerimiento transfusional mejoraron significativamente en estos y otros estudios internacionales coincidiendo con los resultados reflejados en los datos expuestos.<sup>63-64</sup>

Tabla 4. Comportamiento de los pacientes según eventos adversos ocurridos durante el tratamiento.

Efecto adverso	n	%
SI	1*	4.8
NO	20	95.2
Total	21	100

HTA\*

Fuente: Planilla de recolección de datos

El único efecto adverso registrado fue la hipertensión arterial en un paciente con antecedentes de esta patología que no llevaba tratamiento regular, sin presentarse complicaciones graves asociadas, se suspendió tratamiento durante seis días reanudándose al cabo de igual período de tiempo una vez compensado el mismo. Heberitro muestra un comportamiento similar a otras EPOrHu comercializadas internacionalmente.<sup>65, 66</sup>

Estudios nacionales que usan el producto en pacientes con insuficiencia renal coinciden con el nuestro al describir como único efecto adverso encontrado la HTA agravada o que reapareció en 50 % de los casos, pero que disminuye entre 29 % y 33 % en el seguimiento, con tratamiento farmacológico y cambios en la prescripción de diálisis, sin complicaciones graves secundarias, ni suspensión de su empleo.<sup>67</sup> Un comportamiento similar se reporta internacionalmente.<sup>68,69</sup>

Se plantea que es la IRC terminal el que condiciona su aparición, ya que el empleo de EPO-rHu en la anemia inducida por quimioterápicos, en el SIDA y en el mieloma múltiple, pese a que se emplean dosis hasta cinco veces mayores, no la condiciona.

Existen factores clínicos de riesgo para su aparición: preexistencia de HTA en etapa predialítica, intensidad de la anemia, velocidad de incremento del Hto o máximo alcanzado, dosis de EPO-rHu y ruta de administración. Los mecanismos que la explican son complejos: aumento de la viscosidad sanguínea, con abolición de la vasodilatación hipóxica; activación del sistema simpático renina-angiotensina; desequilibrio en la síntesis de sustancias vasoactivas en detrimento de las vasodilatadoras; acción vascular directa; aumento de la reactividad vascular a la endotelina I y la angiotensina II. <sup>67-71</sup>

Tabla 5. Estadía hospitalaria.

Estadía hospitalaria	n = 21	Variación estándar
Promedio de días	39.29	24.187

Fuente: Planilla de recolección de datos.

El promedio de días de ingreso hospitalario disminuyó considerablemente en los pacientes al mantener corregida la anemia y de esta manera permitir estabilidad clínica para el proceder quirúrgico (necrectomía y colocación de injertos) y la cicatrización de las lesiones dependiendo, además, por supuesto, de la extensión

y profundidad de las lesiones. Por su parte, cuando no se logra este objetivo se prolonga su estancia al vernos obligados a posponer las intervenciones quirúrgicas, la evolución de la lesión es más lenta, así como la estabilidad clínica del paciente con aparición de complicaciones sépticas, caída de injertos, etc. Estudios similares en otras eventualidades describen resultados similares respecto a disminución de la estadía hospitalaria. <sup>14, 18, 24, 45</sup>

## **CONCLUSIONES**

El mayor número de pacientes se registró en las edades comprendidas entre 30 a 34 y 45 a 59 años, predominando el sexo femenino. Los pacientes reportados de muy graves constituyeron la mayoría de los pacientes tratados. La dosis de Heberitro utilizada aumentó en forma significativa las cifras de Hematócrito y Hemoglobina en la totalidad de los pacientes. La mayoría de los casos no demandaron la administración de transfusión de glóbulos rojos y en el predominio de los transfundidos la requirieron antes de iniciar el tratamiento. No se reportaron eventos adversos significativos y la estadía hospitalaria promedio disminuyó considerablemente.

## RECOMENDACIONES

- ◆ Generalizar el uso de la Eritropoyetina Humana Recombinante (Heberitro) dada su comprobada eficacia en pacientes portadores de anemia post – quemaduras para disminuir el número de hemotransfusiones a las que están sometidos.
- ◆ Tener en cuenta que este estudio aporta nuevas posibilidades terapéuticas para los pacientes y la experiencia de su uso en el servicio sin olvidar que el tratamiento preventivo de la anemia post-quemadura debe ser el pilar básico de nuestra conducta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. De los Santos CE. Guía básica para el tratamiento del paciente quemado. 2nd ed. República Dominicana: Cyberlibro; 2001.
2. Organización Mundial de la Salud. El uso clínico de la sangre. Manual de bolsillo. Ginebra: OMS; 2001.
3. Ira Zon L. The history of erythropoietin. En: Garnick MB, editor. Erythropoietin in Clinical Applications. New York: Elseiver; 2005. p. 1-27.
4. Jacobson LO, Goldwasser LF. Role of the kidney in erythropoiesis. Nature. 2007; 179:633-4.
5. Sabota TJ. Erythropoietin treatment of end-stage renal disease North American experience. En: Garnick MB, editor: Erythropoietin in Clinical Applications. New York: Elseiver; 2006. p. 1-27.
6. Scigalla P, Wiczorek L, Bicker V. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin: European experience. Nephrol-Dial-Transplant. 2004; 50:521-6.
7. Adriam L Goram. Factors and predictors of response with epoetin alfa for chemotherapy-related anemia. J Pharm Technol. 2005; 16: 227-235 C.

8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2085-2098.
9. Bennet CL. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. *JAMA.* 2008; 299:914-924.
10. Bokemeyer. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2212-2216.
11. Bokemeyer C. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2007; 43(2):258-270.
12. The European Medicines Agency (EMA). EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients. [página en Internet]. London; 2008 [citado 12 de enero 2009]. [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>.
13. Goodnough LT. Erythropoietin in the surgical setting. En: Garnick MB, editor. *Erythropoietin in clinical applications*; 2008.p. 287-99.
14. [Aapro M](#), [Coiffier B](#), [Dunst J](#), [Osterborg A](#), [Burger HU](#). Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: a meta-analysis. [Br J Cancer. 2006 ;95\(11\):1467-73.](#)
15. Aher S, Ohlsson A. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer [Base de Datos en Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus [actualizado 7 Sep 2006; citado 15 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

16. Borroto Díaz G, Guerrero Díaz C, Barceló Acosta M, Ponce Pérez P. Tratamiento de la anemia con eritropoyetina humana recombinante cubana durante el embarazo en el trasplante renal. Rev cubana Med. 2001;40(4):292-6
17. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. A randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288: 2827-35.
18. Pita Ramírez L. Tratamiento preoperatorio de la anemia sin transfusión de sangre en un Testigo de Jehová. Bol Med Hosp Infant Mex. 2008; 55(10): 586-589.
19. Albarracín Marín-Blazquez A. Traumatismos Térmicos. Quemaduras. Hipotermia. Eléctricas. [página en Internet]. Murcia, España; 2005 [citado 12 de enero 2009]. [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: [http://scgd3murcia.iespaña.es/scgd3murcia/traumatismos\\_térmicos.htm](http://scgd3murcia.iespaña.es/scgd3murcia/traumatismos_térmicos.htm).
20. Anemia. [página en Internet]. wikipedia.org [citado 12 de enero 2009]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: [http://www.wikipedia.org/wiki/historia del tratamiento de la anemia](http://www.wikipedia.org/wiki/historia_del_tratamiento_de_la_anemia).
21. Valderrábano F, Álamo Caballero C, Alijama García P, Alonso Hernández A, Armado E, Botella García J, et al. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Masson; 2008.
22. Llach F, Valderrábano F. Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal. La Habana: Ciencias Médicas; 1997.

- 23.. Blanco Díaz A, Pérez Oliva Díaz JF, López Pérez M, Sánchez Díaz JM, Santamaría Trujillo C. Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica. *Rev Cub Med Mil.* 2003; 32 (4): 29-34.
24. Pérez Oliva JF, Lagarte M, Herrera R, Enamorado A. EPOr Hu cubana, tolerancia, eficacia y beneficio. XIII Foro de Ciencia y Técnica. La Habana: Instituto de Nefrología; 1999. (Documento no publicado).
25. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's. The Pharmacology Diseases and Therapeutics. 11 th ed. USA: Mc. Graw-Hill; 2001.
26. Kirschnbaum HL. AHFS. Drug @ Information. USA: American Society of Health-System Pharmacists; 2001.
27. Skyscape KC, Connolly BH. Drug Facts and Comparisons. [CD-ROM]. USA: Facts and Comparison; 2001.
28. Eritropoyetina. [página en Internet]. wikipedia.org [actualizado 6 feb 2010; citado 12 de enero 2009]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Eritropoyetina>.
29. Cabrera García L. [Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones](#). IT Sist Nac Salud (Navarra)[Serie en Internet]. 2009[citado 8 Sep 2009]; 33(1):[aprox. 7p.]. Disponible en: [www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/.../vol33\\_1eritropoyetina.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/.../vol33_1eritropoyetina.pdf).
30. [Bohlius J](#), [Wilson J](#), [Seidenfeld J](#), [Piper M](#), [Schwarzer G](#), [Sandercock J](#), et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. [J Natl Cancer Inst. 2006 May 17;98\(10\):708-14.](#)

31. Bennet CL. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. JAMA. 2008; 299:914-924.
32. Muñoz M, Leal Noval SR, García Erce JA. Eritropoyetina humana recombinante, ¿Una alternativa válida para el tratamiento de la anemia del paciente crítico? Med Clín[serie en Internet]. 2009[citado 21 Ago 2009];132(19): [aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://www.clinicasdenorteamerica.com/clinicas/ctl\\_servlet?\\_f=3&pident=13137572](http://www.clinicasdenorteamerica.com/clinicas/ctl_servlet?_f=3&pident=13137572).
33. Agnello D, Bigini P, Villa P, Mennini T, Cerami A, Brines M, et al. Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain Res. 2007 Oct 11;952(1):128.
34. Cerami A, Brines ML, Ghezzi P, Cerami CJ. Effects of epoetin alfa on the central nervous system. Semin Oncol. 2005 Apr;28(2 Suppl 8):66-70.
35. [Aapro M](#), [Coiffier B](#), [Dunst J](#), [Osterborg A](#), [Burger HU](#). Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: a meta-analysis. [Cancer. Br J Cancer. 2006;95\(11\):1467-73.](#)
36. Aher S, Ohlsson A. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer [base de datos en Internet]. Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus [actualizado 4 Dic 2006; citado 12 Ene 2008]. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

37. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, et al. Eritropoyetina humana recombinante para la anemia de la insuficiencia renal crónica en pacientes prediálisis [Base de Datos en Internet]. Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus[ actualizado 3 Dic 2008 citado 12 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
38. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Larguia M, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Kidney Int.* 2008 ;(61 Suppl 80):55-61.
39. Editorial Review. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int.* 2007; 51: 622-630.
40. Collins AJ, Xia A, Fheben J. Trends in anemia treatment with Erythropoietin usage and patients outcomes (Abstract). *Am J Kidney.* 2008; 32(suppl 4): s133-141.
41. Singbartl G. Adverse events of erythropoietin in long-term and in acute short-term treatment. *Clin Invest.* 2004; 72(suppl6): s36-s43.
42. Pascual Santos J. Efectos cardiovasculares de la Eritropoyetina. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: MASSON; 1998 p.163-180.
43. Darveau M, Notebaert E, Denault AY, Belisle S. Recombinant human erythropoietin use in intensive care. : *Ann Pharmacother.* 2006 Jun;36(6):1068-74.

44. [Silver M](#), [Corwin MJ](#), [Bazan A](#), [Gettinger A](#), [Enny C](#), [Corwin HL](#). Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: [Crit Care Med](#). 2006 Jul 25.
45. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al, for the EPO Critical Care Trials Group. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. A randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:2827-35.
46. Delgado Carlos A, Pineda Leonel, Navarrete Edgardo. Manejo de pacientes quemados ingresados en la sala de cuidados intensivos del Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2005-Diciembre 2006. . Disponible en: <http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/2007/pediatria/Pacientes quemados S.pdf>
47. Chávez LA. Eritropoyetina recombinante humana en pacientes pretérminos. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González. 2000;3(4):157-162.
48. Romero-Maldonado S, Guzmán-Bárceñas J, Mora-Aldaba G, López-Barrera MD, Arroyo-Cabrales LM. Eritropoyetina recombinante humana y la necesidad transfusional en el pretérmino de muy bajo peso al nacer. Bol Med Hosp Infan Mex. 2005; 59(4): 221-228.
49. Maier RF, Obladen M, Muller-Hansen I, Kattner E, Merz U, Arlettaz R, et al. European Multicenter Erythropoietin Beta Study Group. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. J Pediatr. 2007 Jul;141(1):8-15.

50. HELFA Diagnosticos. Hemotest(1200 determinaciones). La Habana: EIMEFA; 2006.
51. Pruitt BA, McManus AT. The changing epidemiology of infection in burn patients. *World J Surg.* 1992; 16:57
52. Singh AK, Szczech L, Tang LT, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2085-2098.
53. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Nov;28(11):2430-6.
54. Bokemeyer C. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007; 43(2):258-270.
55. Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009; 33:3-9.
56. The European Medicines Agency(EMA). EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients [página en Internet]. London; 2008[citado 12 Ene 2009]. [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>.
57. Pronzato P. Cancer-related anaemia management in the 21st century. *Cancer Treat Rev.* 2006; 32: S1– S3.

58. Voit T. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 108(2):317-325.
59. Stasi R. Management of cancer-related anemia with erythropoietic agents: doubts, certainties, and concerns. *Oncologist.* 2005; 10:539–554.
60. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009; 373:1532-4.
61. Lastiri JM, Sergio R. Variables predictivas de respuesta a la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con anemia y cáncer. *Clin Oncol.* 2007; 28: 167-172.
62. Wright JR. Randomized, doble-blind. placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1027-1032.
63. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 288:2827-35.
64. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KW, Macdougall LC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355 (20): 2071-2084.

65. Singbartl G. Adverse events of erythropoietin in long-term and in acute short-term treatment. Clin Invest. 1994; 72(suppl6): s36-s43.
66. Pascual Santos J. Efectos cardiovasculares de la Eritropoyetina. En: Valderrábano F, editor. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Masson;1998.
67. Blanco Díaz AT, Pérez Oliva Díaz JF, López Pérez M, Marrero García M, Sánchez Díaz M, Santamaría Trujillo C. Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica. Rev Cub Med Mil [serie en Internet]. 2003[citado 8 Ago. 2009];32(4):[aprox. 5p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32\\_4\\_03/mil09403.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32_4_03/mil09403.htm).
68. The European Medicines Agency(EMEA). Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease [serie en Internet]. London;2007[citado 12 Ene 2009]. [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.
69. Agencia Española Medicamento y productos sanitarios. Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas: nuevas recomendaciones de uso [página en Internet].2008[citado 5 Dic 2008]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: [http://www.osanet.euskadi.net/r8520319/es/contenidos/informacion/notasseg\\_cevime/es\\_1676/adjuntos/08\\_06\\_27\\_Epoteinas.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r8520319/es/contenidos/informacion/notasseg_cevime/es_1676/adjuntos/08_06_27_Epoteinas.pdf).

70. Phrommintikul A. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a Meta-Analysis. *Lancet*. 2007; 369: 381-388.
71. Donato H, Ferro H. Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. *Medicina (Buenos Aires)*[serie en Internet]. 2006[citado 8 Ago 2008]; 66(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S002576802006000100013](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802006000100013).

