

UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

POSGRADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD



PROTOCOLO DE TESIS PRESENTADO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
MAESTRO EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Nombre del alumno y matrícula o ID:

Roberto Jonathan Maceda Jiménez

ID 70435

**Evaluación del neurodesarrollo en niños de madres tratadas con eritropoyetina en  
el CESSA de Tepeaca**

Bajo la dirección del Asesor metodológico:

Dra. Ma. Del Rocío Baños Lara

Centro de Investigación Oncológica Una nueva Esperanza-

Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

marocio.banos@upaep.mx



**UPAEP – Secretaría General**

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

**Tesis Digitales Restricciones de uso:**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Contenido

	página
1 Antecedentes	3
1.1 Antecedentes generales	3
1.2 Antecedentes específicos	9
2 Justificación	11
3 Planteamiento del problema.	12
4 Hipótesis	13
5 Objetivos	13
5.1 Objetivo general	13
5.2 Objetivos particulares	13
6. Material y métodos	13
6.1 Tipo y diseño del proyecto	14
6.2 Definición del universo de trabajo	14
6.3 Definición de unidades de observación y grupo control	14
6.4 Estrategia de muestreo	15
6.5 Definición de la exposición y procedimientos	15
6.6 Definición de variables y escalas de medición	16
6.6.1 Definición conceptual	16
6.6.2 Cuadro de operacionalización de variables	17
6.7 Recolección de la información	20
6.8 Prueba piloto	20
6.9 Procesamiento y presentación de la información	21
6.10 Lineamientos bioéticos	21
6.11 Referencias	22
7 Organización de la investigación	25
7.1 Programa de trabajo	25
7.2 Recursos	25
8 Anexos	28

## RESUMEN

La anemia es una de las patologías más frecuentes y un problema de salud pública mundial; afecta a todos los niveles socioeconómicos, tiene consecuencias importantes sobre el desarrollo cognitivo y físico de los niños y en el desempeño físico y la productividad laboral de los adultos.

La anemia se define como una disminución en la concentración de la hemoglobina, además se observa un trastorno en el cual el número de eritrocitos (y, por consiguiente, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Las necesidades fisiológicas específicas varían en función de la edad, el sexo, la altitud sobre el nivel del mar a la que vive la persona, el tabaquismo y las diferentes etapas del embarazo. La organización mundial de la salud (OMS) ha establecido las cifras de hemoglobina en sangre dependiendo de la edad y sexo con esto se tienen los rangos para poder diagnosticar como resultado normal o patológico. De acuerdo a estos criterios la anemia está presente cuando la hemoglobina se encuentra por debajo de 12 g/L en mujeres. El embarazo induce cambios en el organismo, entre éstos, uno de los más significativos es el aumento en la volemia; definida ésta como el volumen total de sangre circulante en el humano que es de aproximadamente de 5 a 6 litros dependiendo la complexión del individuo. La variación normal de la volemia produce anemia fisiológica del embarazo. La concentración de hemoglobina es más baja durante el segundo y tercer trimestres; durante el primer trimestre y muy cerca del final del embarazo; la concentración de hemoglobina de la mayoría de las mujeres sanas y con adecuadas reservas de hierro es de 11.5 g/dL.

Parte fundamental del proceso de neurogénesis en el producto alcanza su pico en las 14 semanas de gestación y a las 25 semanas prácticamente ha completado su proceso, cuando está presente el número total de neuronas adultas. Descubrimientos recientes en mamíferos apuntan a que existe un período limitado de vulnerabilidad a la malnutrición.

Uno de los tratamientos para tratar la anemia en el embarazo y que provocaría cambios en el neurodesarrollo del producto, es la administración de eritropoyetina (EPO), la cual actúa mediante su unión a receptores específicos situados en la superficie de los precursores eritroides de la médula, induciendo su proliferación y maduración. Bajo el estímulo de la EPO, la producción de eritrocitos puede aumentar cuatro a cinco veces durante un periodo

de una a dos semanas, pero solo en presencia de los nutrientes apropiados, en particular el hierro.

La prueba Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) es una prueba de tamiz, diseñada y validada en México, para la detección oportuna de problemas en el desarrollo, que abarca de 1 a 59 meses de edad. El resultado se expresa en forma de semáforo: verde o desarrollo normal, amarillo o rezago en el desarrollo y rojo o riesgo de retraso.

Con este estudio se analizará si la administración de EPO en embarazadas de 25 semanas de gestación con anemia severa es un tratamiento efectivo para prevenir deficiencias en el neurodesarrollo el cual se medirá con la prueba EDI al mes de edad.

**PALABRAS CLAVE**

Anemia, deficiencia de hierro, EPO, neurodesarrollo, prueba EDI.

## **MARCO TEÓRICO**

### **1. ANTECEDENTES**

#### **1.1 ANTECEDENTES GENERALES**

##### **1.1.1 Anemia**

La anemia es una de las patologías más frecuentes y un problema de salud pública mundial; afecta a todos los niveles socioeconómicos, tiene consecuencias importantes sobre el desarrollo cognitivo y físico de los niños y en el desempeño físico y la productividad laboral de los adultos. La Organización Mundial de la Salud la define como la disminución en la concentración de la hemoglobina (1–3).

##### **1.1.2 Clasificación de la anemia**

Una forma de clasificar la anemia es atendiendo al tamaño de las hematíes y el contenido en hemoglobina de las mismas. Estos son dos parámetros que aporta el hemograma. Según el tamaño de las hematíes hablamos de anemias normocíticas, microcíticas y macrocíticas; según el contenido de hemoglobina hablamos de anemias normocrómicas, hipocrómicas e hiperocrómicas(1,3,4).

Específicamente en la etapa gestacional la anemia por deficiencia de hierro (microcítica, hipocrómica) es la de mayor prevalencia, siendo éste el déficit nutricional más frecuente entre las embarazadas, causando patologías que ponen en riesgo el bienestar fetal como: prematuridad, bajo peso del producto al nacer y muerte perinatal, además afecta el desarrollo cognitivo, motor y socioemocional así como las habilidades durante la niñez y la adultez, por lo que se considera de gran importancia el seguimiento de esta problemática (5–7).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la desnutrición como «el desbalance celular entre el suministro de nutrientes y energía que el cuerpo demanda para asegurar su crecimiento, su mantenimiento y las diferentes funciones específicas del mismo». Una de las patologías que cumplen esta definición es la anemia por deficiencia de hierro (8,9).

### 1.1.3 Metabolismo del hierro

El hierro es un elemento crucial en la función de todas las células, aunque las necesidades de cada tejido varían durante el desarrollo. Al mismo tiempo, el organismo tiene que defenderse a sí mismo del hierro libre que es muy tóxico, ya que participa en reacciones químicas que generan radicales libres como el  $O_2$  o el  $OH\cdot$ . En consecuencia, se han desarrollado refinados mecanismos para hacer que el hierro esté disponible para las funciones fisiológicas y manipulando al mismo tiempo este elemento de forma que se evite su toxicidad.

La principal función del hierro en los mamíferos es el transporte de  $O_2$  como parte de la hemoglobina. El  $O_2$  también se une a la mioglobina en el músculo. El hierro es, asimismo, un elemento esencial de algunas enzimas, entre las cuales se encuentra la que participa en el sistema de los citocromos mitocondriales. Sin el hierro, las células pierden su capacidad de transporte electrónico y su metabolismo energético; en las células eritroides esta perturbada la síntesis de hemoglobina, con las consecuencias de anemia y disminución del aporte de  $O_2$  a los tejidos (8,10,11).

La cantidad de hierro que debe recibir el organismo procedente de los alimentos para reponer las pérdidas es de cerca del 10% del contenido de dicho mineral en el cuerpo por año en varones y 15% en mujeres en edad reproductiva y en gestación. En las embarazadas que se encuentran en los dos últimos trimestres del embarazo las necesidades diarias de hierro aumentan a 5 o 6 mg. Esta es la razón por la cual en los países desarrollados se prescriben complementos de hierro a las embarazadas de manera estricta (12).

### 1.1.4 Diagnóstico de la anemia.

La anemia se define como una disminución en la concentración de la hemoglobina, además se observa un trastorno en el cual el número de eritrocitos (y, por consiguiente, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Las necesidades fisiológicas específicas varían en función de la edad, el sexo, la altitud sobre el nivel del mar a la que vive la persona, el tabaquismo y las diferentes etapas del embarazo. La organización mundial de la salud (OMS) ha

establecido los rangos de referencia de hemoglobina en sangre normales dependiendo de la edad y sexo. De acuerdo a estos criterios la anemia está presente cuando la hemoglobina se encuentra por debajo de 12 g/L en mujeres. El embarazo induce cambios en el organismo, entre éstos, uno de los más significativos es el aumento en la volemia, definida como el volumen total de sangre circulante en el humano que es de aproximadamente de 5 a 6 litros dependiendo la complejidad del individuo. Esta variación normal produce anemia fisiológica del embarazo. La concentración de hemoglobina es más baja durante el segundo y tercer trimestres; durante el primer trimestre y muy cerca del final del embarazo, la concentración de hemoglobina de la mayoría de las mujeres sanas y con adecuadas reservas de hierro es de 11.5 g/dL (3,7,9).

#### 1.1.5 Cuadro clínico

Algunos datos clínicos que pueden mencionar las pacientes son fatiga, malestar, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, cefalea, acúfenos, disnea, palpitaciones, taquicardia, claudicación intermitente, calambres musculares (de prevalencia nocturna). A la exploración física se encuentra palidez de tegumentos, surcos palmares con coloración más clara que la piel adyacente, palidez en escleras, restricción del crecimiento uterino, etc. La queilosis (fisuras en las comisuras de los labios) y la coiloniquia (uñas en cuchara) son signos de ferropenia crónica (1,3,6).

#### 1.1.6 Tratamiento

##### Hierro vía oral

El hierro vía oral es el tratamiento estándar para la anemia leve o moderada. Sigue sin estar claro si la administración intermitente de hierro por vía oral es equivalente o incluso mejor que la administración oral diaria de hierro. La dosis ideal para la administración intermitente o semanal tampoco está definida (1,6).

Las sales de hierro son las preparaciones más utilizadas de hierro por vía oral para el tratamiento de la anemia. Se administra ya sea en forma de comprimido o como soluciones. El más comúnmente utilizado es el sulfato de hierro. Otros tipos de hierro son el fumarato, succinatos y gluconatos. Todos ellos son comparables con respecto a la farmacodinamia y farmacocinética y también con respecto a la tasa de efectos secundarios, con dosis de 200 mg/día (1,6,7).

El complejo de hierro polimaltosado es uno de los pocos disponibles por vía oral y pertenece a la clase de los llamados preparados de hierro de liberación lenta. La polimaltosa actúa como una envoltura alrededor del hierro trivalente, asegurando una liberación más lenta del complejo de hierro. La dosis del hierro polimaltosado es de 220 mg/día.

El hierro parenteral es la alternativa más importante para los preparados de hierro por vía oral. Las indicaciones para administración de hierro parenteral son:

- Respuesta insuficiente al tratamiento con hierro por vía oral.
- Anemia severa
- La absorción insuficiente de hierro por vía oral debido a enfermedad intestinal
- La necesidad de eficacia rápida
- La intolerancia de hierro por vía oral
- El pobre cumplimiento del tratamiento
- Combinación con eritropoyetina (EPO) para la prevención de la deficiencia funcional de hierro (1).

La eritropoyetina humana recombinante producida mediante tecnología de DNA recombinante contiene 165 aminoácidos en una secuencia idéntica a la de la eritropoyetina humana producida en forma endógena, la cual actúa mediante su unión a receptores específicos situados en la superficie de los precursores eritroides de la médula, induciendo su proliferación y maduración. Se ha utilizado clínicamente desde 1986, principalmente en pacientes con anemia renal, que tienen deficiencia de eritropoyetina endógena. Otras indicaciones se han añadido en los últimos años, incluyendo la anemia en los recién nacidos, después de la donación de sangre autóloga en pacientes oncológicos, en pacientes con VIH y para pacientes que no aceptan las transfusiones sanguíneas. Bajo el estímulo de la EPO, la producción de eritrocitos puede aumentar cuatro a cinco veces durante un periodo de una a dos semanas, pero solo en presencia de los nutrientes apropiados, en particular el hierro (1,2,6,13–15).

#### 1.1.7 Consecuencias a largo plazo

Una de las consecuencias a largo plazo de la anemia crónica por deficiencia de hierro, es la hipertrofia cardiaca, además se sabe que la deficiencia de hierro influye en toda una

serie de funciones corporales, como las físicas y el rendimiento mental, funciones enzimáticas como la de la cadena respiratoria, termorregulación, las funciones musculares, la respuesta inmune y las funciones neurológicas.

A largo plazo se presentan datos de hipotensión arterial y reducción de la termorregulación y mayor predisposición a las infecciones, además la función tiroidea y la síntesis de tiroxina están estrechamente relacionadas con el estado materno del hierro (1,16).

## 1.2 Antecedentes específicos

### 1.2.1 Neurodesarrollo neonatal

Específicamente hablando del período comprendido entre la concepción y el tercer año de vida posnatal, el encéfalo crece a una velocidad incomparable a cualquier otra etapa del desarrollo. La anemia materna, durante la etapa de desarrollo cerebral pre y posnatal, constituye un factor de riesgo de elevada peligrosidad, y puede producir alteraciones en diferentes estructuras encefálicas y comprometer diversas funciones cognitivas, motoras y neuropsicológicas (9,17–19).

La neurogénesis alcanza su pico en las 14 semanas de gestación y a las 25 semanas prácticamente ha completado su proceso, cuando está presente el número total de neuronas adultas. Descubrimientos recientes en mamíferos apuntan a que existe un período limitado de vulnerabilidad a la malnutrición. Durante dicho período el daño cerebral inducido por la malnutrición puede tener un efecto limitante del potencial de neurodesarrollo (11,18,20).

Hasta hace pocos años se consideraba que las alteraciones provocadas por la malnutrición eran irreversibles, lo cual ha sido refutado por recientes informaciones que han mostrado que el cerebro puede tener una marcada recuperación de los daños producidos por la malnutrición temprana (17,20).

Las anormalidades persistentes incluyen un número reducido de dendritas corticales en las sinapsis espinales, la reducción de la mielina cerebral y el incremento de las mitocondrias en las neuronas corticales. Se ha descrito que en lactantes con malnutrición grave, se han detectado dendritas apicales cortas, pocas espinas y anomalías en las espinas dendríticas, y que las alteraciones de los neurotransmisores parecen persistir independientemente de la recuperación nutricional. Entre los recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado

(CIUR), solo los que hayan presentado pobre crecimiento cefálico intrauterino presentarán retardo del neurodesarrollo en la etapa de lactante (17,20,21).

Las manifestaciones de la deficiencia de hierro se expresan, además de en el retardo del neurodesarrollo ya señalado, en deficiencias inmunológicas, disminución de la fuerza muscular y de la capacidad para la realización de tareas motrices. Se ha reportado la recuperación del desarrollo motor y mental en casos que presentaban anemia por déficit de hierro, después de haber recibido tratamiento suplementario solo con fumarato ferroso (9,16,18).

### 1.2.2 Pruebas de tamizaje para el neurodesarrollo infantil

La prueba Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) es una prueba de tamiz, diseñada y validada en México, en el año 201, como un convenio con el hospital infantil de México “Federico Gómez” y la dirección general del programa Oportunidades (seguro popular), esto con la intención de realizar la detección oportuna de problemas en el desarrollo, que abarca de 1 a 59 meses de edad. El resultado se expresa en un código de colores de un semáforo: verde o desarrollo normal, amarillo o rezago en el desarrollo y rojo o riesgo de retraso. La versión modificada consta de 26 a 35 ítems, respondidos por los cuidadores primarios o que se califican con observación de la presencia de conductas agrupadas en cinco ejes: a) factores de riesgo biológico; b) señales de alerta; c) áreas del desarrollo (motor fino, motor grueso, lenguaje, social y conocimiento); d) señales de alarma; y e) exploración neurológica. Los resultados posibles son desarrollo normal (verde), rezago en el desarrollo (amarillo) o riesgo de retraso (rojo). Se puede clasificar en rojo a partir del resultado obtenido en uno o más de los siguientes ejes: áreas de desarrollo, exploración neurológica o señales de alarma (21,22).

Al finalizar toda la aplicación de la prueba EDI, con base a los resultados obtenidos en los cinco ejes de la prueba, el desarrollo del niño puede ser clasificado como:

- Desarrollo normal: El niño cumple los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad en todas las áreas del desarrollo y además no presenta ninguna señal de alarma o datos anormales en la exploración neurológica.

- Rezago en el desarrollo: El niño no cumple con todos los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad pero no presenta un retraso considerable porque ha logrado los hitos del grupo de edad anterior.  
En algunos grupos de edad el niño puede presentar factores de riesgo biológico o señales de alerta.
- Riesgo de retraso en el desarrollo: El niño no cumple adecuadamente con los hitos del desarrollo y habilidades esperadas para su grupo de edad, y presenta un retraso considerable porque no ha logrado los hitos del grupo anterior; o presenta señales de alto riesgo como son las señales de alarma o tiene una exploración neurológica claramente anormal (22).

## **2.- JUSTIFICACIÓN**

Según el ENSANUT 2012 la causa más frecuente de anemia en México es la deficiencia de hierro con un porcentaje del 42%, y los más afectados son los menores de 3 años y las mujeres embarazadas; el impacto nutricional y los patrones dietarios de la madre durante la gestación y de la alimentación del niño durante el primer año tienen repercusiones en el desarrollo de enfermedades futuras en el producto (5,9) .

Estudios en modelos animales han demostrado la importancia de una nutrición adecuada para los procesos del neurodesarrollo neonatal que ocurren rápidamente durante el embarazo y la infancia, como proliferación de neuronas y mielinización (13,18).

La deficiencia gestacional y neonatal de hierro da como resultado la ramificación dendrítica truncada en el hipocampo, que persiste en la adultez, además en la disminución de la maduración y en su eficacia en el hipocampo a pesar de la repleción de hierro además se ha observado que ratones adultos que tienen deficiencia de hierro tuvieron una disminución importante en el número de receptores de dopamina D2 y la densidad de transporte de dopamina en el núcleo estriado y accumbens (19,22,23).

Se observa que tanto en las mujeres embarazadas como no embarazadas la prevalencia de anemia fue mayor en las áreas rurales que en las urbanas esto es en un lapso de 13 años, la disminución en la prevalencia de anemia ha sido mayor en las mujeres embarazadas de las áreas urbanas en contraste con las que habitan en áreas rurales. Por

lo tanto este porcentaje de mujeres con anemia es más representativo en las mujeres de área rural (5).

Al ser la anemia un problema de salud pública que afecta al binomio, se deben de realizar más estudios concluyentes en la población mexicana que demuestren que la administración de la eritropoyetina puede ser utilizada como coadyuvante en el neurodesarrollo perinatal.

El motivo de este trabajo es evaluar la utilización de la eritropoyetina como tratamiento de anemia en el embarazo y secundariamente como coadyuvante en el neurodesarrollo perinatal del producto.

### **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Uno de los elementos indispensable para el neurodesarrollo neonatal es el hierro como se ha referido en este trabajo, hay estudios que se han realizado en otras partes del mundo verificando la necesidad de una buena suplementación con oligoelementos como este metal; otros estudios nos manejan a la eritropoyetina como medicamento de salvamento para la contención de sangrados en la embarazada cuando se tiene diagnóstico de placenta previa o desprendimiento de placenta normoinsera. Lo que se pretende realizar con este trabajo de investigación es demostrar que la eritropoyetina como coadyuvante en el tratamiento de la deficiencia de hierro en todas las pacientes embarazadas y valora con esto aumentar la obtención de este elemento indispensable para el neurodesarrollo perinatal del producto.

Se obtuvieron por parte del ENSANUT 2012 datos válidos de hemoglobina de 18 753 mujeres de 12 a 49 años de edad, mismas que, al aplicar factores de expansión, representan a un total de 34 705 500 mujeres de 12 a 49 años en todo el país. Del grupo estudiado, 635 corresponden a mujeres embarazadas y 18 118 a mujeres no embarazadas. De acuerdo con esta información, 17.9% de las embarazadas y 11.6% de las no embarazadas fueron clasificadas como anémicas. Estas cifras, de acuerdo con la clasificación de la OMS, se considerarían como un problema de salud pública de importancia moderada. Al aplicar factores de expansión, las prevalencias anteriores representan a 210 934 mujeres embarazadas y 3 889 144 mujeres no embarazadas de todo el país. Al analizar la información por grupos de edad, en las mujeres embarazadas los grupos con mayor prevalencia de anemia fueron el de 12 a 19 años (19.6%) y el de 30

a 39 años (19.0%). En las mujeres no embarazadas, los grupos más afectados por la anemia fueron los de 40 a 49 años (16.2%) y el de 30 a 39 años (13.3%).

En el país no se ha realizado un estudio que muestre la utilidad de la EPO como un tratamiento coadyuvante en el neurodesarrollo neonatal.

Derivado de toda la información antes mostrada surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Los niños de madres tratadas con EPO tienen un mejor neurodesarrollo que los niños de madres anémicas sin tratamiento?

#### **4.- HIPÓTESIS**

Los niños de madres tratadas con EPO tienen un mejor neurodesarrollo que los niños de madres anémicas sin tratamiento.

#### **5.- OBJETIVOS**

##### 5.1 General

Evaluar el neurodesarrollo en niños de madres tratadas con eritropoyetina en el CESSA de Tepeaca

##### 5.2 Particulares (o específicos).

- Comparar mediciones en embarazadas anémicas que reciben tratamiento con EPO con embarazadas que reciben hemáticos vía oral.
- Analizar pruebas EDI en niños al mes de nacidos de madres tratadas con EPO para evaluar su neurodesarrollo comparándolos con los que no recibieron EPO.

#### **6.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizará selección de mujeres con embarazo mayor de 25 semanas de gestación, que llevan control en el centro de salud con servicios ampliados de Tepeaca, las cuales tengan una anemia ferropénica con hemoglobina menor a 10g/dl, que a pesar de suplementación con fumarato ferroso no hayan tenido aumento de los valores de hemoglobina. Se les administrará una dosis cada 3er día de 150UI/kg de peso de eritropoyetina subdérmica,

realizando tomas de citometría hemática quincenal para evaluar el aumento de la misma, hasta el término de su embarazo.

Se realizará la prueba EDI a los neonatos al mes de su nacimiento esto para corroborar su desarrollo neurológico.

## 6.1 TIPO Y DISEÑO DEL PROYECTO

6.1.1 Tipo de estudio: el presente estudio se realizará con la metodología de ensayo controlado aleatorizado, comparativo de causa efecto.

6.1.2 Características del estudio:

De acuerdo a la taxonomía de Feinstein será: descriptivo, longitudinal, pseudo experimental prospectivo

## 6.2.- Definición del universo de trabajo

### 6.2.1 Población fuente

Población de la zona de influencia del CESSA de Tepeaca de la jurisdicción sanitaria 09 de Tepexi de Rodríguez

### 6.2.2 Población elegible

Pacientes del sexo femenino de 20 a 30 años de edad que acuden a consulta al CESSA de Tepeaca las cuales se encuentran en periodo de gestación con más de 20 semanas, con anemia fisiológica.

## 6.3 Definición de unidades de observación y del grupo control

### 6.3.1 Criterios de Inclusión

Mujeres de 20 a 30 años de edad que se encuentra embarazada con anemia fisiológica

### 6.3.2 Criterios de Exclusión

Mujeres menores de 20 años y mayores de 30 años, mujeres embarazadas que no acepten entrar al programa de estudio. Pacientes embarazadas sin anemia corroborada con laboratorios. Niños que hayan tenido patologías al nacimiento como hipoxia neonatal,

membrana hialina. Que sean calificados con un APGAR menor de 8 puntos a los 5 minutos del nacimiento.

### 6.3.3 Criterios de Eliminación

Pacientes que no quieran recibir el tratamiento. Parto prematuro, por patologías que ocasionen que no puedan terminar el tratamiento médico. Pacientes que a pesar de haber aceptado la administración de la EPO ya no continúen con el tratamiento médico o ya no acudan al centro de salud.

## 6.4 Estrategia de muestreo

### 6.4.1 Tamaño de la Muestra (cálculo)

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

53 pacientes embarazadas con más de 20 semanas de gestación con el diagnóstico de anemia fisiológica del embarazo

### 6.4.2 Tipo de Muestreo

Tipo de Muestreo: El tipo de muestreo es por conveniencia ya que es por medio de una técnica no probabilística donde se selecciona a la muestra dada la accesibilidad y proximidad de los sujetos para realizar la investigación.

## 6.5 DEFINICIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y PROCEDIMIENTOS

Pacientes embarazadas con anemia fisiológica serán citadas para la colocación de EPO cada tercer día y se analizarán sus citometrías hemáticas cada 15 días hasta el término del embarazo. Esto mismo se realizará con las pacientes con anemia que no serán medicadas con EPO.

Al mes de nacidos los niños serán citados para la realización de la prueba EDI en los grupos de madres anémicas.

## 6.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

### 6.6.1 Definición conceptual

### 6.6.2 Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Reportado en el expediente clínico.	Razón	Independiente	Año
Sexo	Cualitativa nominal	Diferencia morfológica en los individuos de una especie	Reportado en el expediente clínico.	Razón	Independiente	Femenino
Ocupación	Cualitativa	Actividad que desempeña el individuo con remuneración económica	Reportado en el expediente clínico.	Razón	Nominal	Estudiante Ama de casa Obrero Empleado Comerciante Profesionista. Desempleado
Hemoglobina	Cuantitativa Continua	Cantidad de hemoglobina en gramos que se calcula por metodología de espectrofotometría visible	Resultado de laboratorio por equipo de citometría hemática PX 300	intervalos	dependiente	gramos/dl
Anemia	Cualitativa	Concentración de hemoglobina menor a	Resultado de laboratorio por	Nominal	Dependiente	Medición de hemoglobina

	ordinal	11gr/dl	equipo de citometría hemática PX 300			basal cada 15 días.
Nivel Socioeconómico	Cualitativa ordinal	Estructura jerárquica basada en la acumulación de capital económico y social.	Reportado en el expediente clínico.	Ordinal	Confusora	1= Nivel socioeconómico alto, 2= Nivel socioeconómico medio 3= Nivel socioeconómico bajo.
Gestación	Discreta	Número de veces que la madre del niño incluido en el estudio ha estado en periodo de gestación incluido el embarazo del cual es producto el niño actual	Reportado en el expediente clínico.	Nominal	Dependiente	Número de veces que ha estado embarazada y se cotejará con expediente médico
Prueba EDI	Cualitativa nominal	Prueba destinada a calificar el neurodesarrollo de los productos nacidos al mes, hasta los sesenta meses de nacido.	Manual para la aplicación de la prueba de Evaluación del desarrollo infantil EDI	Intervalo	Dependiente	1=desarrollo normal o verde 2=rezago en el desarrollo o amarillo 3=riesgo de retraso en el desarrollo o rojo

## 6.7 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 6.7.1 Fuentes de Información

Primaria:

- Libros
- Artículos científicos
- Publicaciones oficiales

Secundaria:

- Bases de datos en línea

Terciaria:

- Guías de obras de referencia

### 6.7.2 Instrumentos de medición.

Historia clínica

Reporte de resultado de citometría hemática

Prueba EDI en papel (anexo 1)

### 6.7.3 Validez y Consistencia

La validez del estudio fue analizada con los coeficientes de correlación de Pearson.

La consistencia interna de la escala fue analizada por medio del coeficiente alfa de Cronbach.

## 6.8 PRUEBA PILOTO

### 6.8.1 Objetivo de la Prueba

Mejorar el neurodesarrollo de los niños nacidos de mujeres con anemia fisiológica del embarazo con tratamiento con EPO.

### 6.8.2 Estrategia de Trabajo

Se realizará censo de mujeres embarazadas y se realizarán dos grupos de embarazadas con anemia fisiológica del embarazo.

Primer grupo será tratado con EPO

Segundo grupo será tratado solo con fumarato ferroso

Se realizarán mediciones de hemoglobina cada 15 días hasta el término del embarazo

Se realizará prueba EDI en los niños de estos dos grupos para verificar el neurodesarrollo

## 6.9 PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 6.9.1 Propuesta de abordaje de análisis estadístico.

Se realizará con la *t de Student* la cual se diseñó para examinar las diferencias entre dos muestras independientes y pequeñas que tengan distribución normal y homogeneidad en sus varianzas. (25)

## 6.10 BIOÉTICA

### 6.10.1 Clasificación

Estudio tipo II. Investigación con riesgo mínimo, esto por utilizar un medicamento de uso común, amplio margen terapéutico, autorizado para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

### 6.10.2 Consentimiento Informado.

Se realizará hoja de información para explicarles a las embarazadas los objetivos del estudio además las ventajas y desventajas de la aplicación de los medicamentos antes mencionados.

Además según el acuerdo al código de Nurenberg, la obtención del consentimiento informado y voluntario de los sujetos humanos el cual es absolutamente esencial.

Su aplicación constituye una forma de proteger a los participantes de posibles riesgos derivados de los estudios de investigación

De acuerdo al consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias médicas, el consentimiento informado es la decisión de participar en una investigación , tomada por un individuo competente que ha recibido la información necesaria, la ha comprendido adecuadamente y la ha considerado. Toma la decisión sin haber sido sometido a coerción intimidación, influencias o incentivos indebidos.

## 6.11 REFERENCIAS BIBLIO-HENMEROGRÁFICAS

1. ABOS A, GIRALT M, GARCIA E, PEREZ L, GARCIA S CP. Guía Clínica De Actuación Diagnóstica Y Terapéutica En La Anemia Ferropénica. Fehha. 2004. 9-14 p.
2. Cyganek A, Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, Sanko-Resmer J, Paczek L, Wielgos M. Anemia treatment with erythropoietin in pregnant renal recipients. *Transplant Proc [Internet]*. 2011;43(8):2970–2.
3. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. *Vmnis*. 2011;11.1:7.
4. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(7):923–36.
5. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco JA, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. 2a. ed. [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2013.
6. Guía de Práctica Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por deficiencia de Hierro en Niños y Adultos. 2010.
7. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]*. 2012;26(1):3–24.
8. Gómez NG, María IA, García G, José II, Díaz V. Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes. *Cuba Pediatría*. 2009;2:1–12.
9. Masud JL, Zárraga Y, Reyes AB, Reyes RÁ, Ortuño AD. Efecto del estado nutricional de la madre sobre el neonato. *Pediatría de México*. 2011;13(3):103–8.
10. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effect of delayed vs early umbilical cord clamping on iron status and neurodevelopment at age 12 months a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):547–54.
11. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L, Canals J, Arija V, et al. Micronutrientes y neurodesarrollo : actualización. *Vmnis [Internet]*. 2011;43(6):7.

12. Kasper Dennis, Fauci Anthony, Hauser Stephen, Longo Dan, Jameson J Larry LJ. Biología de la Obesidad. HARRISON principios de medicina interna. 2012. 622-629 p.
13. Organización Mundial de la Salud, McArdle HJ, Gambling L, Kennedy C, Goonewardene M, Shehata M, et al. Vol. 26, Vmnis. Elsevier Ltd; 2013.
14. Thorp M, Pulliam J. Use of recombinant erythropoietin in a pregnant renal transplant recipient. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):448–51.
15. Iriaynis CM, Iriayskis CM. Respuesta al tratamiento con eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Año 2008-2011. 2018;
16. Jayasinghe C, Polson R, van Woerden HC, Wilson P. The effect of universal maternal antenatal iron supplementation on neurodevelopment in offspring: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–9.
17. Cusick SE, Georgieff MK, Rao R. Approaches for reducing the risk of early-life iron deficiency-induced brain dysfunction in children. *Nutrients*. 2018;10(2):1–14.
18. González HF, Visentin S. Micronutrientes y neurodesarrollo : actualización. Vol. 114, *Arch Argent Pediatr*. 2016.
19. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev*. 2014;72(4):267–84.
20. Mudd AT, Fil JE, Knight LC, Lam F, Liang ZP, Dilger RN. Early-life iron deficiency reduces brain iron content and alters brain tissue composition despite iron repletion: A neuroimaging assessment. *Nutrients*. 2018;10(2).
21. Rizzoli-Córdoba A, Campos-Maldonado MC, Vélez-Andrade VH, Delgado-Ginebra I, Baqueiro-Hernández CI, Villasís-Keever MÁ, et al. Evaluación diagnóstica del nivel de desarrollo en niños identificados con riesgo de retraso mediante la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(6):397–408.
22. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual para la Aplicación de la Prueba Evaluación del Desarrollo Infantil “EDI.” 2013.
23. McArdle HJ, Gambling L, Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: The

consequences for placental function and fetal outcome. Proc Nutr Soc. 2014;73(1):9–15.

24. Bojórquez J, López L, Hernández M, López E. Utilización del alfa de Cronbach para validar la confiabilidad de un instrumento de medición de satisfacción del estudiante en el uso del software Minitab. Laccei [Internet]. 2013;1–24.
25. Reinaldo Alberto Sánchez Turcios. T-student. Usos y abusos. Rev Mex Cardiol [Internet]. 2015;26:59–61.

## 7. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

### 7.1 Programa de Trabajo

- 1) Se solicitará autorización al jefe jurisdiccional para realizar el estudio en un centro de salud de servicios ampliados de la jurisdicción 09 de Tepexi de Rodríguez.
- 2) Se solicitará autorización al responsable del centro de salud con servicios ampliados de Tepeaca para que se pueda revisar los expedientes médicos de las pacientes embarazadas que cuentan con los puntos de inclusión.
- 3) Se realizará sesión informativa a pacientes embarazadas en la cual se darán a conocer los objetivos del estudio, ventajas y desventajas y potenciales de riesgo y la metodología de trabajo.
- 4) Se realizará carta de consentimiento informado a todas las pacientes que acepten ingresar a los dos grupos del estudio.(anexo)
- 5) Se realizarán estudio de citometría hemática con equipo XP 300 el cual se encuentra calibrado semanalmente. El cual es un estudio cuantitativo.
- 6) Se revisarán los expedientes y se seleccionará a conveniencia a los dos grupos para el estudio.
- 7) A las pacientes que sean de grupo control se les colocará la EPO vía subcutánea cada tercer día en 6 ocasiones.
- 8) Se realizará toma de citometría hemática con equipo XP 300 cada 15 días a los dos grupos (el control con tratamiento con EPO y el que solo tiene tratamiento con hematínicos orales)
- 9) Se realizará prueba EDI a los productos nacidos de los dos grupos controles (anexo)
- 10) Se elaborará la base de datos en el programa STATA versión 15.1 a partir de la información obtenida por los resultados de las citometrías hemáticas que se tomarán en los dos grupos.
- 11) Se elaborará la base de datos en el programa STATA versión 15.1 a partir de la información obtenida por los resultados que arroje la prueba EDI de los productos de las embarazadas de los dos grupos.

<b>Actividad</b>	<b>Enero 2019</b>	<b>Febrero 2019</b>	<b>Marzo 2019</b>	<b>Abril 2019</b>	<b>Mayo 2019</b>
Solicitud de apoyo para la compra de los insumos a Servicios de salud del estado de Puebla y a la presidencia de Tepeaca	X				
Acceso a centro de salud con servicios ampliados Tepeaca	X				
Obtención de información		X	X	X	X
Medición Citometría hemática		X-X	X-X	X-X	
Prueba EDI		X	X	X	X
Análisis estadístico				X	
Resultados					X

## 7.2 Recursos.

### 7.2.1 Humanos

- Médico responsable del módulo máter del CESSA Tepeaca.
- Químico farmacobiólogo del CESSA Tepeaca
- Médico responsable de la investigación

### 7.2.2 Materiales

Equipo de hematología XP- 300

3 paquetes de hojas carta de 1000 piezas cada una

53 caja de Eritropoyetina subcutánea con 6 ámpulas cada una

60 jeringas con aguja para insulina de 1 ml.

2 cajas cada una con 100 piezas de toallas alcoholadas

Cuestionarios, hoja de información, carta informativa y de asentimiento impresa para las embarazadas.

53 Pruebas EDI para la evaluación de los niños nacidos de madres estudiadas

2 cajas con 12 piezas cada una de lapiceros tinta negra

Caja con 50 folders tamaño carta color manila

Computadora portátil marca HP

Programa Stata versión 15.1

### 7.2.3 Financieros

Los gastos serán solventados la mitad por parte del investigador y se solicitará apoyo por parte del municipio de Tepeaca y Servicios de salud para que se pueda solventar la otra mitad de los gastos

## 8. ANEXOS

### 8.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

FORMATOS DE APLICACIÓN PARA LA PRUEBA EDI				
<b>FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO (página 14)</b>				
Los ítems de Factores de Riesgo Biológicos son los mismos para todos los grupos de edad.				
1. Asistencia a dos o menos consultas prenatales.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
2. Presencia de sangrados, infecciones de vías urinarias o cervicovaginitis, presión alta y enfermedades sistémicas durante el embarazo.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
3. Gestación menor a 34 semanas.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
4. Peso de su niño al nacer 1500 g. o menos.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
5. Retardo en la respiración y circular de cordón durante el parto.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
6. Hospitalización de su niño(a) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) o antes del mes de vida con una duración mayor a 4 días.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
7. Madre menor a 16 años al momento del parto.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
<b>EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (página 16)</b>				
Los ítems de Exploración Neurológica son los mismos para todos los grupos de edad.				
**1. ¿Presenta alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**2. ¿Presenta alteración o asimetría en la movilidad de ojos o expresión facial?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**3. ¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de 2 desviaciones estándar para su edad?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

FORMATOS DE APLICACIÓN PARA LA PRUEBA EDI

70

**FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO (página 70)**

**SEÑALES DE ALERTA (página 18)**

**1. Al evaluar el tono muscular de su niño(a), ¿lo(a) siente totalmente flácido(a) ó presenta rigidez de sus extremidades?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**2. En la evaluación de los reflejos de Moro, prensión palmar y plantar, ¿falta uno de estos 3 reflejos?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
3. ¿Su hijo(a) tiene problemas para comer: se atraganta; se pone morado; presenta problemas para succionar?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
4. ¿Considera que el desarrollo de su niño(a) es inadecuado?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

**ÁREAS DEL DESARROLLO (página 19)**

•CALIFIQUE por ÁREA DE DESARROLLO EL GRUPO DE EDAD, de acuerdo a los siguientes criterios: 2 respuestas acreditadas: *Verde*; 1 o ninguna respuesta acreditada: *Rojó*. El resultado deberá reflejarse en color, no en cifras.

**01 Área de Desarrollo: Motriz Gruesa**

**1. Cuando su bebé está acostado(a) boca abajo, ¿puede voltear su cabeza para los dos lados?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Cuando desviste a su bebé, ¿patea y mueve los brazos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**01 Área de Desarrollo: Motriz Fina**

1. ¿Su bebé mantiene las manos cerradas la mayor parte del tiempo?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
**2. Cuando le da en la mano una sonaja a su bebé ¿la retiene durante al menos 3 segundos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**01 Área de Desarrollo: Lenguaje**

1. ¿Su bebé se tranquiliza cuando escucha su voz?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Hace algún ruido con la boca, llora cuando está incómodo(a) o quiere comer?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**01 Área de Desarrollo: Social**

1. Cuando llora, ¿se tranquiliza al hablarle o levantarlo(a)?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
**2. Cuando usted está frente a su bebé, ¿sigue con la mirada sus movimientos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (página 70)**

**CALIFICACIÓN: Grupo A (página 11)**

1. DESDE UN MES DE NACIDO HASTA UN DÍA ANTES DE CUMPLIR DOS MESES DE EDAD CORREGIDA (pág. 9)




## 8.2 INSTRUCTIVOS

### Prueba EDI de 1 mes hasta 1 día antes de cumplir los 2 meses

GRUPO 1 (DESDE 1 MES HASTA 1 DÍA ANTES DE CUMPLIR LOS 2 MESES)		
Materiales requeridos para este grupo de edad: MF 1.2: Sonaja o aro que el niño (a) pueda sujetar.	<b>GRUPO 1</b>	
<b>FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO</b>		
Pregunte cada uno de los siete factores de riesgo biológico, los cuales se especifican en la página 14 de este manual ya que se interrogan de la misma manera para todos los grupos de edad.		
<b>**Este ítem requiere observación del niño (a)</b>		
<b>SEÑALES DE ALERTA</b>		
ALE 1.1 Al evaluar el tono muscular de su niño(a), ¿lo(a) siente totalmente flácido(a) o presenta rigidez de sus extremidades? **	SI	NO
Realice las maniobras correspondientes para valorar el tono pasivo, evaluando ángulos y simetría de las maniobras, tomando en cuenta que una limitación importante o incapacidad para lograr los ángulos según la edad, es un dato sugestivo de hipertonía (espasticidad); mientras que el sobrepasar estos ángulos de manera importante sugiere hipotonía (flacidez).		
ALE 1.2. En la evaluación de los reflejos de Moro, prensión palmar y plantar, ¿falta uno de estos 3 reflejos?	SI	NO
Realice las maniobras correspondientes para valorar cada uno de estos 3 reflejos y durante su realización valore su presencia, así como la simetría.		
ALE 1.3. ¿Su hijo(a) tiene problemas para comer: se atraganta; se pone morado; presenta problemas para succionar?	SI	NO
Pregunte : “¿El bebé presenta tos o una expresión en la cara de molestia durante la comida?”, “¿Durante la alimentación frecuentemente presenta náuseas, vómito, se pone morado, pálido, o se atraganta?”. Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros niños(as) de su misma edad (clave 4, pág. 6).		
ALE 1.4. ¿Considera que el desarrollo de su niño(a) es inadecuado?	SI	NO
Pregunte: “¿Ha observado algo que le parece que no va del todo bien?”, “¿Tiene usted alguna preocupación por la manera en que su bebé se mueve, se comporta o se relaciona con los demás?”. Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros niños(as) de su misma edad (clave 4, pág. 6).		

ÁREAS DEL DESARROLLO

2 respuestas en **SI** califican el área como **VERDE**; 1 o ninguna califica el área como **ROJO**

MG 1.1. Cuando el bebé está acostado(a) boca abajo, ¿puede voltear su cabeza para los dos lados?*	NO	SI
Estando boca abajo el bebé, llame su atención con un objeto atractivo (sonaja o juguete) para que voltee la cabeza hacia el lado en que le muestra el objeto. Observe si lo hace. Repetición del ítem: Hasta 2 veces más de cada lado.		
MG 1.2. Cuando desviste a su bebé, ¿patea y mueve los brazos?	NO	SI
Pregunte: "¿Ha observado si el bebé mueve los brazos y las piernas por igual cuando lo desviste?"; "¿Diría que mueve los brazos y piernas por igual o hay algún miembro que mueva menos que los otros?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).		
MF 1.1. ¿Su bebé mantiene las manos cerradas la mayor parte del tiempo?	NO	SI
Pregunte si el bebé mantiene las manos cerradas la mayor parte del día o si por el contrario las tiene abiertas y flojas (clave 4, pág. 6).		
MF 1.2. Cuando le da en la mano una sonaja a su bebé ¿la retiene durante al menos 3 segundos?*	NO	SI
Coloque al bebé en decúbito supino y ponga en su mano el aro o la sonaja. Si la mano está cerrada deslícele suavemente los dedos hacia afuera para provocar su apertura, colocando después la sonaja en la mano debiendo retenerla durante al menos 3 segundos. Observe si lo hace.		
LE 1.1. ¿Su bebé se tranquiliza cuando escucha su voz?	NO	SI
Pregunte: "¿Deja de llorar el bebé si usted le habla con una voz tranquilizadora?"; "¿Deja de llorar sólo con escuchar el sonido de su voz, sin necesidad de que lo toque o lo cargue?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).		
LE 1.2. ¿Hace algún ruido con la boca, llora cuando está incómodo(a) o quiere comer?	NO	SI
Pregunte: "¿Tiene el bebé diferentes tipos de llantos para comunicar lo que necesita?"; "¿Cómo conoce usted que el bebé tiene hambre o tiene sueño?"; "¿Llora de una manera diferente o hace algún sonido especial?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).		

GRUPO 1  
(DESDE 1 MES HASTA 1 DÍA ANTES DE CUMPLIR LOS 2 MESES)

SO 1.1. Cuando llora, ¿se tranquiliza al hablarle o levantarlo(a)?

NO

SI

Pregunte: "Si el bebé está llorando, ¿se tranquiliza al hablarle o levantarlo?"; "¿Qué otra estrategia usa para calmarle si está llorando?"; "¿Cuánto tiempo necesita para que se calme?"; "En general ¿usted diría que el bebé se calma cuando está en sus brazos?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).

SO 1.2. Cuando usted está frente a su bebé, ¿sigue con la mirada sus movimientos? \*\*

NO

SI

Mientras cargan al bebé, colóquese de frente a unos 20cm. de distancia, llame su atención para que se fije en usted y camine hacia la derecha e izquierda. Observe si el bebé sigue sus movimientos con la mirada. Repetición del ítem: Hasta 2 veces más de cada lado.

**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA**

Explore cada una de las tres preguntas que conforman esta sección de la prueba, los cuales se especifican en la página 16 de este manual ya que se exploran de la misma manera para todos los grupos de edad.

**SEÑAL DE ALARMA**

Este grupo de edad no tiene señales de alarma.

Anexo 5

**Carta de compromiso del investigador**

Yo C.Roberto Jonathan Maceda Jiménez en mi calidad de investigador del proyecto de investigación **Evaluación del neurodesarrollo de niños con madres tratadas con eritropoyetina en el CESSA de Tepeaca**



Mediante el presente documento me comprometo a:

- 1.- Declarar mis potenciales conflictos de interés ante el Comité de Ética respectivo.
- 2.- Declaro conocer las leyes y normativas vigentes para la conducción correcta del proyecto.
- 3.- Comunicar los eventos adversos que sucedan durante la investigación.
- 4.- Reportar cualquier desviación del proyecto a los implicados.
- 5.- Hacer un informe final al término del estudio y reportarlo a los implicados.
6. Informar los resultados obtenidos a cada participante, junto con algunas recomendaciones para mejorar su estado de salud de ser necesario.
- 6.- Garantizar que el procedimiento del consentimiento informado se lleve a cabo de tal forma que promueva la autonomía del paciente implicado, asegurándose que este logro hará entender la investigación, sus riesgos y probables beneficios

---




Nombre y Firma

Prueba EDI de 1 mes hasta 1 día antes de cumplir los 2 meses


GRUPO 1 (DESDE 1 MES HASTA 1 DÍA ANTES DE CUMPLIR LOS 2 MESES)		
Materiales requeridos para este grupo de edad: MF 1.2: Sonaja o aro que el niño (a) pueda sujetar.	<b>GRUPO 1</b>	
<b>FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO</b>		
Pregunte cada uno de los siete factores de riesgo biológico, los cuales se especifican en la página 14 de este manual ya que se interrogan de la misma manera para todos los grupos de edad.		
<b>**Este ítem requiere observación del niño (a)</b>		
<b>SEÑALES DE ALERTA</b>		
ALE 1.1 Al evaluar el tono muscular de su niño(a), ¿lo(a) siente totalmente flácido(a) o presenta rigidez de sus extremidades? **	SI	NO
Realice las maniobras correspondientes para valorar el tono pasivo, evaluando ángulos y simetría de las maniobras, tomando en cuenta que una limitación importante o incapacidad para lograr los ángulos según la edad, es un dato sugestivo de hipertonia (espasticidad); mientras que el sobrepasar estos ángulos de manera importante sugiere hipotonía (flacidez).		
ALE 1.2. En la evaluación de los reflejos de Moro, prensión palmar y plantar, ¿falta uno de estos 3 reflejos?	SI	NO
Realice las maniobras correspondientes para valorar cada uno de estos 3 reflejos y durante su realización valore su presencia, así como la simetría.		
ALE 1.3. ¿Su hijo(a) tiene problemas para comer: se atraganta; se pone morado; presenta problemas para succionar?	SI	NO
Pregunte : "¿El bebé presenta tos o una expresión en la cara de molestia durante la comida?", "¿Durante la alimentación frecuentemente presenta náuseas, vómito, se pone morado, pálido, o se atraganta?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros niños(as) de su misma edad (clave 4, pág. 6).		
ALE 1.4. ¿Considera que el desarrollo de su niño(a) es inadecuado?	SI	NO
Pregunte: "¿Ha observado algo que le parece que no va del todo bien?"; "¿Tiene usted alguna preocupación por la manera en que su bebé se mueve, se comporta o se relaciona con los demás?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros niños(as) de su misma edad (clave 4, pág. 6).		

ÁREAS DEL DESARROLLO

2 respuestas en **SI** califican el área como **VERDE**; 1 o ninguna califica el área como **ROJO**

MG 1.1. Cuando el bebé está acostado(a) boca abajo, ¿puede voltear su cabeza para los dos lados?*	NO	SI
Estando boca abajo el bebé, llame su atención con un objeto atractivo (sonaja o juguete) para que voltee la cabeza hacia el lado en que le muestra el objeto. Observe si lo hace. Repetición del ítem: Hasta 2 veces más de cada lado.		
MG 1.2. Cuando desviste a su bebé, ¿patea y mueve los brazos?	NO	SI
Pregunte: "¿Ha observado si el bebé mueve los brazos y las piernas por igual cuando lo desviste?"; "¿Diría que mueve los brazos y piernas por igual o hay algún miembro que mueva menos que los otros?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).		
MF 1.1. ¿Su bebé mantiene las manos cerradas la mayor parte del tiempo?	NO	SI
Pregunte si el bebé mantiene las manos cerradas la mayor parte del día o si por el contrario las tiene abiertas y flojas (clave 4, pág. 6).		
MF 1.2. Cuando le da en la mano una sonaja a su bebé ¿la retiene durante al menos 3 segundos?*	NO	SI
Coloque al bebé en decúbito supino y ponga en su mano el aro o la sonaja. Si la mano está cerrada deslícele suavemente los dedos hacia afuera para provocar su apertura, colocando después la sonaja en la mano debiendo retenerla durante al menos 3 segundos. Observe si lo hace.		
LE 1.1. ¿Su bebé se tranquiliza cuando escucha su voz?	NO	SI
Pregunte: "¿Deja de llorar el bebé si usted le habla con una voz tranquilizadora?"; "¿Deja de llorar sólo con escuchar el sonido de su voz, sin necesidad de que lo toque o lo cargue?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).		
LE 1.2. ¿Hace algún ruido con la boca, llora cuando está incómodo(a) o quiere comer?	NO	SI
Pregunte: "¿Tiene el bebé diferentes tipos de llantos para comunicar lo que necesita?"; "¿Cómo conoce usted que el bebé tiene hambre o tiene sueño?"; "¿Llora de una manera diferente o hace algún sonido especial?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).		

GRUPO 1  
(DESDE 1 MES HASTA 1 DÍA ANTES DE CUMPLIR LOS 2 MESES)

SO 1.1. Cuando llora, ¿se tranquiliza al hablarle o levantarlo(a)?	NO	SI
<p>Pregunte: "Si el bebé está llorando, ¿se tranquiliza al hablarle o levantarlo?"; "¿Qué otra estrategia usa para calmarle si está llorando?"; "¿Cuánto tiempo necesita para que se calme?"; "En general ¿usted diría que el bebé se calma cuando está en sus brazos?". Defina la frecuencia e intensidad de la conducta en comparación con otros de su misma edad (clave 4, pág. 6).</p>		
SO 1.2. Cuando usted está frente a su bebé, ¿sigue con la mirada sus movimientos? **	NO	SI
<p>Mientras cargan al bebé, colóquese de frente a unos 20cm. de distancia, llame su atención para que se fije en usted y camine hacia la derecha e izquierda. Observe si el bebé sigue sus movimientos con la mirada. Repetición del ítem: Hasta 2 veces más de cada lado.</p>		

**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA**

Explore cada una de las tres preguntas que conforman esta sección de la prueba, los cuales se especifican en la página 16 de este manual ya que se exploran de la misma manera para todos los grupos de edad.

**SEÑAL DE ALARMA**

Este grupo de edad no tiene señales de alarma.

## FORMATOS DE APLICACIÓN PARA LA PRUEBA EDI

### FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO (página 14)

Los ítems de Factores de Riesgo Biológicos son los mismos para todos los grupos de edad.

1. Asistencia a dos o menos consultas prenatales.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
2. Presencia de sangrados, infecciones de vías urinarias o cervicovaginitis, presión alta y enfermedades sistémicas durante el embarazo.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
3. Gestación menor a 34 semanas.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
4. Peso de su niño al nacer 1500 g. o menos.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
5. Retardo en la respiración y circular de cordón durante el parto.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
6. Hospitalización de su niño(a) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) o antes del mes de vida con una duración mayor a 4 días.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
7. Madre menor a 16 años al momento del parto.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

### EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (página 16)

Los ítems de Exploración Neurológica son los mismos para todos los grupos de edad.

**1. ¿Presenta alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**2. ¿Presenta alteración o asimetría en la movilidad de ojos o expresión facial?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**3. ¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de 2 desviaciones estándar para su edad?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

**FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO (página 70)**

**SEÑALES DE ALERTA (página 18)**

1. Al evaluar el tono muscular de su niño(a), ¿lo(a) siente totalmente flácido(a) ó presenta rigidez de sus extremidades?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
2. En la evaluación de los reflejos de Moro, prensión palmar y plantar, ¿falta uno de estos 3 reflejos?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
3. ¿Su hijo(a) tiene problemas para comer: se atraganta; se pone morado; presenta problemas para succionar?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
4. ¿Considera que el desarrollo de su niño(a) es inadecuado?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

**ÁREAS DEL DESARROLLO (página 19)**

•CALIFIQUE por ÁREA DE DESARROLLO EL GRUPO DE EDAD, de acuerdo a los siguientes criterios: 2 respuestas acreditadas: *Verde*; 1 o ninguna respuesta acreditada: *Rojó*. El resultado deberá reflejarse en color, no en cifras.

**01 Área de Desarrollo: Motriz Gruesa**

1. Cuando su bebé está acostado(a) boca abajo, ¿puede voltear su cabeza para los dos lados?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Cuando desviste a su bebé, ¿patea y mueve los brazos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**01 Área de Desarrollo: Motriz Fina**

1. ¿Su bebé mantiene las manos cerradas la mayor parte del tiempo?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Cuando le da en la mano una sonaja a su bebé ¿la retiene durante al menos 3 segundos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**01 Área de Desarrollo: Lenguaje**

1. ¿Su bebé se tranquiliza cuando escucha su voz?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Hace algún ruido con la boca, llora cuando está incómodo(a) o quiere comer?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**01 Área de Desarrollo: Social**

1. Cuando llora, ¿se tranquiliza al hablarle o levantarlo(a)?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Cuando usted está frente a su bebé, ¿sigue con la mirada sus movimientos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (página 70)**

**CALIFICACIÓN: Grupo A (página 11)**

1. DESDE UN MES DE NACIDO HASTA UN DÍA ANTES DE CUMPLIR DOS MESES DE EDAD CORREGIDA (pág. 9)



### 8.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:  **Evaluación del neurodesarrollo en niños de madres tratadas con eritropoyetina en el CESSA de Tepeaca**

Investigador principal: Dr. Roberto Jonathan Maceda Jiménez

Sede donde se realizará el estudio: Centro de salud con servicios ampliados Tepeaca

Nombre del paciente:

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

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### 1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Administrar un medicamento que mejora los niveles de hemoglobina en la sangre y con esto mejorar el padecimiento más frecuente en las embarazadas que es la anemia. Además de mejorar la anemia, ayuda a mejorar el desarrollo cerebral de su hijo.

#### 2.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

En este estudio se pretende determinar que los niños con mamás tratadas con Eritropoyetina (medicamento que ayuda a mejorar la anemia) administrada por debajo de la piel, tienen mejor desarrollo de su cerebro que los que solamente fueron tratados con tabletas por vía oral

### 3.- BENEFICIOS DEL ESTUDIO

1. El colocar la Eritropoyetina subcutánea hará que usted no tenga anemia antes de tener a su hijo..
2. Al mes de nacido su hijo será estudiado para valorar el neurodesarrollo, esto con diferencia de otros niños los cuales serán revisados en meses posteriores
3. En caso de ser necesario tendrá asesoría por un médico capacitado para el tratamiento más conveniente para usted

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido de la aplicación del medicamento y de las pruebas realizadas a su bebé.

### 4.- PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

1. En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, Usted acudirá al centro de salud para toma de muestra de sangre la cual será procesada y dará un resultado para verificar si usted tiene o no anemia.
2. Si usted tiene anemia puede ser tratada con dos medicamentos : Eritropoyetina subcutánea la cual no se encuentra en los medicamentos de cuadro básico o ser tratada con fumarato ferroso el cual si está en cuadro básico.
3. Al nacimiento de su hijo se realizará una prueba que se llama EDI, la cual nos ayudará a revisar el buen funcionamiento del cerebro de su bebé.

### 5.- RIESGOS ASOCIADOS CON ELESTUDIO

A pesar de que no hay datos reportados de reacciones adversas en la aplicación de la eritropoyetina subcutánea la literatura refiere que se puede presentar :

Elevación de la presión arterial en el 28%.

Trombosis de los sitios de acceso vascular por ejemplo, fístulas: 13%.

Síntomas seudogripales, dolor óseo y escalofríos después de la inyección: 7.6%.

Este estudio consta de las siguientes fases: La primera implica hacer dos grupos de pacientes embarazadas con anemia con deficiencia de hierro.

El primero grupo será tratado con tabletas de fumarato ferroso.

El segundo grupo será tratado con Eritropoyetina subcutánea.

En La segunda parte del estudio se realizarán tomas de sangre cada 15 días. Con este procedimiento se puede presentar dolor o se puede llegar a formar una equimosis o morete en la zona de toma de sangre.

La tercera parte del estudio será al mes de nacido su bebé donde se le aplicará la prueba denominada EDI. Donde se valorará minuciosamente para determinar su desarrollo neurológico

#### ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y de Ética de la Facultad de Ciencias de la U.P.A.E.P en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio: Teléfono: 2225362500
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.



## 6.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informada y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante): He explicado a la Sra . \_\_\_\_\_

La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha



## 7.- REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: **Evaluación del neurodesarrollo en niños de madres tratadas con eritropoyetina en el CESSA de Tepeaca**

Investigador principal: Dr. Roberto Jonathan Maceda Jiménez

Sede donde se realizará el estudio: Centro de salud con servicios ampliados Tepeaca

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

---

---

---

---

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

---

Firma del participante

---

Fecha

---

Testigo 1

---

Fecha

---

Testigo 2

---

Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)