

**RELACIÓN ENTRE ERITROPOYETINA PROFILÁCTICA EN ANEMIA DEL PREMATURO DE MUY BAJO PESO Y FRECUENCIA TRANSFUSIONAL, HOSPITAL MATERNO INFANTIL GERMAN URQUIDI, MARZO 2009 A ENERO 2010****Relationship between prophylactic Erythropoietin on Anemia of prematurity in very low weights births and often transfusion, "Germán Urquidi" Maternoinfantil Hospital, March 2009 to January 2010**

Alejandro Villarroel Inturias  
Alejandra Maldonado Villegas  
Rubén Arandia Valdéz

Recibido: 22-09-10; Aceptado: 25-10-10

**RESUMEN**

La anemia es una patología frecuente en el prematuro de muy bajo peso requiriendo reiteradas transfusiones sanguíneas, las cuales presentan numerosos riesgos. La Eritropoyetina influye en el desarrollo y aumento de la población de glóbulos rojos.

Determinar si la administración de Eritropoyetina profiláctica en la anemia del prematuro de muy bajo peso disminuye la frecuencia transfusional.

Estudio retrospectivo de cohorte interna de 24 prematuros de muy bajo peso con edad gestacional  $\leq 32$  semanas: un grupo expuesto a Eritropoyetina recombinante humana y el otro no. Se excluyen defunciones, anemia previa, sepsis, retardo de crecimiento intrauterino, insuficiencia cardiaca congestiva, cirugías o malformaciones congénitas mayores.

Grupo expuesto: peso 1000 g., media de 2 trasfusiones, 54 días de internación, sin anemia al alta; grupo sin exposición: 1250 g., 2,23 transfusiones y 38 días de hospitalización.

La utilización de Eritropoyetina no redujio la frecuencia transfusional en el tratamiento de la anemia del prematuro de muy bajo peso, ni evitó su producción.

**Palabras clave:** Eritropoyetina, prematuro, anemia, transfusiones sanguíneas

**ABSTRACT**

Very low weight preterm newborn have commonly anemia, requiring repeated blood transfusions, of which are many risks. Erythropoietin influences development and increases population of red blood cells.

Determine if the use of Erythropoietin to prevent Anemia of prematurity reduces red-cell transfusions frequency.

Internal retrospective cohort study. 24 low weight preterm newborn  $\leq 32$  gestational weeks age. Excluding deaths, prior anemia, intraventricular hemorrhage, sepsis, delay of intrauterine growth, congestive heart failure, surgeries or major congenital malformations.

Exposed group: Weight 1000 g., average of 2 transfusions and 54 days of placement; not exposed: 1250 g., 2.23 transfusions and 38 days hospitalized.

The use of Erythropoietin can't reduces transfusions in Anemia's very low weight preterm newborn treatment, neither prevent its production.

**Key words:** Erythropoietin, preterm newborn, anemia, red-cell transfusions.

I

## **INTRODUCCIÓN**

Actualmente se estima que el 7-8% de los recién nacidos (RN) vivos son prematuros y que el 1,2 % de éstos, denominados prematuros de muy bajo peso, presentan peso inferior a 1500 g.<sup>1</sup>

Debido a que la sobrevivencia de los prematuros ha aumentado en los últimos años, se ha observado que aproximadamente el 90% reciben transfusiones debido a la anemia que desarrollan. Los RN de muy bajo peso reciben la mayoría de las transfusiones; una media 4 (Rango: 0-10) durante los primeros 28 días de vida.<sup>2, 3</sup>

Se considera anemia del prematuro cuando los valores centrales de hematocrito (Hto) < 45 % o Hemoglobina (Hb) < 15 mg/dl en la primera semana de vida, posteriormente el diagnóstico se basa en los valores aceptados según edad gestacional y edad post-natal (-2 DE debajo de la media para su edad post-natal).<sup>4</sup>

Los adelantos médicos y las estrategias terapéuticas se han desarrollado para el tratamiento de la anemia del prematuro basándose en la individualización de cada paciente, la administración de hemoderivados en la anemia sintomática y Sulfato ferroso en anemia por pérdidas crónicas. No existen indicaciones inamovibles de transfusión. Las tendencias son cada vez más restrictivas, aconsejándose su inicio cuando aparece compromiso en la oxigenación tisular.

Los efectos de la transfusión son: aumento del hematocrito, del transporte de oxígeno, de hierro y la disminución de la capacidad regenerativa de la médula ósea con supresión de la Eritropoyetina endógena y de la producción de glóbulos rojos.<sup>6</sup>

Es menester recordar los riesgos transfusionales como la sobrecarga de volumen, la hemólisis, la sensibilización a antígenos eritrocitarios, la hiperpotasemia, la enfermedad injerto-contra-huésped y el potencial riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, que a pesar de haberse reducido debido a estrictas normas de control de calidad, es una de las complicaciones más temidas.<sup>4, 7</sup>

El objetivo final de la administración de Eritropoyetina en prematuros de muy bajo peso al nacer es disminuir el número de transfusiones que requieren durante su hospitalización, por los cuantiosos riesgos comentados. Su administración a partir de la segunda a tercera semana de vida, durante 6 a 8 semanas, parece ser el esquema de intervención más efectivo.<sup>2</sup>

Sin embargo su uso dependerá del criterio y recursos de

cada servicio de neonatología.

Según los registros del Banco de Sangre del Complejo Hospitalario Viedma, más del 80% de los RN prematuros de muy bajo peso reciben al menos dos transfusiones de concentrado eritrocitario durante su estadía en Servicio de Neonatología.

Se plantea como objetivo determinar si la administración de la Eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) como prevención de la anemia del prematuro disminuye el número de transfusiones de concentrado globular en RN pretérmino de muy bajo peso, en el Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil Germán Urquidi de marzo de 2009 a enero de 2010 y como objetivo secundario determinar si su administración previno el desarrollo de anemia del prematuro.

La hipótesis que se desarrolla es que la Eritropoyetina recombinante humana al aumentar la masa eritrocitaria, mejorando los valores de Hb. y Hto., produce una menor necesidad de transfusiones de concentrados globular en el tratamiento de la anemia del prematuro de muy bajo peso.

## **METODOLOGIA**

Estudio retrospectivo de cohorte interna en RN prematuros de < 1500 g., que son ingresados al Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil Germán Urquidi desde marzo 2009 a enero de 2010. Se determina la cohorte expuesta por aquellos pacientes que recibieron Eritropoyetina recombinante humana (Ior® Epcim) a 300 UI. SC (3 dosis por semana, durante 4 semanas) y la cohorte de comparación sin exposición.

Se incluyen a RN prematuros con edad gestacional (EG) ≤ 32 semanas (Método de Capurro), nacidos en el centro de estudio. Se excluyen defunciones, pacientes con anemia al nacimiento, hemólisis, enfermedad hemorrágica del recién nacido o hemorragia intraventricular; pacientes con sepsis, retardo de crecimiento intrauterino, insuficiencia cardíaca congestiva, malformaciones congénitas mayores y los intervenidos quirúrgicamente.

Las variables a estudiar son: edad gestacional, peso al nacimiento, días de internación, edad al inicio de intervención, anemia al alta, frecuencia de transfusiones de concentrado globular.

El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante medidas de frecuencia y en la relación de variables se utiliza prueba Chi cuadrado en programa G- STAT STUDENT 2.0.

## RESULTADOS

En el Hospital Materno infantil Germán Urquidí, de marzo de 2009 a enero de 2010 se produjeron 6297 nacimientos, 134 (2,12%) corresponden a prematuros de muy bajo peso al nacimiento. Se excluyen 48 por defunción, 26 por sepsis, 15 por pérdidas (ausencias de historias clínicas), 13 por presentar anemia al nacimiento, 6 por presencia de hemorragia intraventricular y 2 por retardo de crecimiento intrauterino. (Figura 1). Por lo tanto, la población de estudio comprende 24 pacientes, 11 recibieron Eritropoyetina y 13 no.

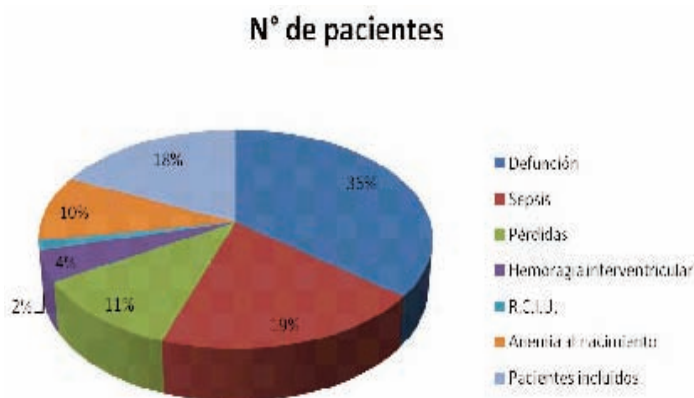


Figura 1. RNPT de muy bajo peso en periodo de estudio HMIGU

Los pacientes que recibieron rHuEPO (n: 11), tuvieron una Edad gestacional media de 29 semanas (DE 1,8), con peso de 1000 g. al nacimiento (RI: 114, 954 -1068). El número de transfusiones recibidas fue 2 unidades por paciente (DE 0,8. Rango: 1-3), con promedio de 54 días de internación (RI: 23, 43 - 66). El inicio de la intervención fue a los 24 días de vida (DE 4,5. Rango: 18 -34). Ningún paciente tuvo anemia al alta. (Tabla 1)

Características de los pacientes	Categoría	
	Eritropoyetina (n: 11)	Sin Eritropoyetina (n: 13)
Edad gestacional (media ± DE)	29 ± 1,8	30 ± 1,1
Peso al nacimiento en g. (mediana, RI)	1000, RI: 114	1250, RI: 200
Transfusiones (media ± DE)	2 ± 0,8	2,23 ± 1,5
Días de internación (mediana, RI)	54, RI: 53	38, RI: 25
Anemia al alta (número de casos)	0	3
Día de inicio EPO (media ± DE)	24 ± 4,5	

Fuente: Elaboración propia en base a resultados

Tabla 1. Características de RNPT de muy bajo peso

gestacional media de 30 semanas (DE 1,1 Rango: 28-32), con mediana de peso al nacimiento de 1250 g. (RI: 200, 1106 - 1306). Se transfundieron una media de 2,23 unidades por paciente (DE 1,5. Rango: 0-4), con mediana de 38 días de hospitalización (RI: 25, 31-56). Al alta 3 pacientes con anemia, según valores normales de Hb. correlacionados EG post-natal. (Tabla 2). La relación entre rHuEPO y el número de transfusiones mediante prueba Chi cuadrado: 10,9 (p:0,037).

Semana	RNT	RNPT	RN Post Término
0	17,8	17	15,6
1	18,8	15,3	14,8
3	15,9	13,2	12
5	12,7	9,6	8,2
10	11,4	9,8	8,1
20	12	9,8	9
50	12	11	11

RNT: Recien nacido a término  
RNPT: Recien nacido pretérmino  
Fuente: Comité de estudios. Hinoestuales, Sociedad argentina de pediatría

Tabla 2. Valores normales de Hb mg/dl según edad gestacional postnatal

La incidencia acumulada de anemia del prematuro entre marzo del 2009 y Enero de 2010 es de 0,95.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de RN prematuros vivos de muy bajo peso es baja, similar a estadísticas internacionales 1,6. Lamentablemente este hecho, permite que se produzca un sesgo de selección por el número limitado de población, que al ser prematura tiene elevado índice de mortalidad en países en vías de desarrollo. En este estudio, la tercera parte de los RN prematuros de muy bajo peso fallecieron en el transcurso de su internación.

Se reconoce como variable modificadora de efecto la ausencia de cuantificación del número de extracciones sanguíneas, que aproximadamente en cada una, dependiendo de los análisis solicitados se extrae entre 2-4 ml. de sangre. Como el requerimiento de análisis complementarios para estabilizar y manejar a estos pacientes depende de su condición que se modifica día a día, es muy variable. Al no contar con valores fidedignos válidos de la cantidad de sangre extraída, no se la mide.

El peso y EG se correlacionan con los valores de Hb. - Hto., debido a que los RN con EG > 30 semanas tienen niveles endógenos de Eritropoyetina circulante más altos. Este hecho es importante al evaluar la respuesta intrínseca que deberían tener los neonatos con peso y EG mayor. En el

presente estudio el grupo no expuesto presenta mayor edad gestacional, debiendo producir más Eritropoyetina endógena con la subsecuente elevación de Hb. y Hto. y menor requerimiento de transfusiones.

Los pacientes que recibieron rHuEPO tuvieron una diferencia mínima en el número de transfusiones requeridas como tratamiento de la anemia del prematuro (expuestos una media de 2; no expuestos media 2,28), dato clínicamente relevante a pesar de ser estadísticamente no significativo. El sesgo, se presenta por la poca población en el periodo de estudio, la diferencia existente en los pesos y edades gestacionales de inicio y la ausencia de cuantificación de la cantidad de sangre extraída en cada individuo; aunque existe poca variabilidad de la respuesta entre los 2 grupos. Se afirma que es clínicamente relevante, debido a que a pesar de que los No expuestos tuvieron una internación acortada a la mitad (con menor cantidad de extracciones sanguíneas), mayor peso y edad gestacional (con mayor producción de Eritropoyetina endógena); aún así, 3 de ellos permanecieron con anemia al alta.

Semejantes resultados presenta el estudio clínico controlado aleatorizado realizado por Haiden N. et al., donde se comparan por 2 años 40 neonatos prematuros con extremo bajo peso al nacer (< 1000 g.) y edad gestacional ≤ a 32 semanas El grupo intervenido con terapia combinada de Eritropoyetina, hierro, ácido fólico y vitamina B12, tuvo mayor estancia hospitalaria y una reducción del requerimiento de transfusiones en los pacientes intervenidos.<sup>8</sup> En ese estudio, la reducción de la frecuencia transfusional fue de la tercera parte.

## CONCLUSIÓN

---

El presente trabajo no demuestra que la utilización de Eritropoyetina recombinante humana sea capaz de reducir el número requerido de transfusiones en el tratamiento de la anemia del prematuro en RN prematuros de muy bajo peso.

Tampoco su utilización previno la anemia del prematuro. Su incidencia acumulada entre marzo del 2009 y enero de 2010 es de 0,95; es decir, que de cada 100 RN prematuros de muy bajo peso 95 desarrollaron anemia con o sin exposición a Eritropoyetina.

Se recomienda en investigaciones futuras medir los niveles de Hb. – Hto. y los recuentos reticulocitarios semanal-

mente después del inicio de rHuEPO, así como la cantidad de sangre extraída en cada paciente, para realizar una valoración cuantitativa objetiva sobre la respuesta a la Eritropoyetina.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- 1) Sociedad de pediatría de Atención primaria de Extremadura. Seguimiento del Recién nacido de menos de 1500g. Rev. Sociedad de pediatría de Extremadura 2007; 2:57- 62.
- 2) Comité de Estudios Fetoneonatales. Anemia del recién nacido prematuro, recomendaciones para el tratamiento. Arch. Argent. Pediatr 2000; 98(4): 247.
- 3) Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz III ID, Shah B, Rubin L. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. J Pediatr 1998; 133: 601-7.
- 4) Murray N A, Roberts I. Neonatal transfusion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004; 89: 101-7.
- 5) Cocharane Library. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (serial online)
- 6) Cloherty J, Stark A. Manual de cuidados intensivos neonatales. 4 ed. Spain (Md): Ed Masson; 2005.
- 7) Meyer MP. Transfusion thresholds for preterm infants. J Pediatr. 2007 Jun; 150(6): 90-1.
- 8) Haiden N, Schwindt J, Cardona F, Berger A, Klebermass K, Wald M et al. Effects of a Combined Therapy of Erythropoietin, Iron, Folate, and Vitamin B12 on the Transfusion Requirements of Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2006; 118 (5): 2004-2013.