

PREVENCIÓN DE ANEMIA EN PREMATUROS: TRANSFUSIONES CON ERITROPOYETINA

Hospital de San José, 2006-2008

Diana Gómez MD*, Ximena Garavito MD**, Darly Pinilla MD**

Resumen

La terapia con eritropoyetina todavía no ha sido bien definida y su uso rutinario varía de acuerdo con el criterio de cada unidad neonatal. En el Hospital de San José la prevención de la anemia del prematuro ha ido cambiando con el tiempo. **Objetivo:** determinar la frecuencia de transfusiones según el tratamiento administrado a los recién nacidos pretérmino en la unidad de cuidado intermedio del Hospital de San José en el período 2006-2008. **Metodología:** se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal. Se revisaron 115 historias clínicas, de las cuales se obtuvieron 34 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados:** de los pacientes a quienes se les administró eritropoyetina 4,76% necesitaron transfusión y de los que no la recibieron 46,1% requirieron por lo menos una. Entre aquellos con edad gestacional corregida menor o igual a 30 semanas que recibieron eritropoyetina 50% no requirieron TR, y sin el uso de ésta 50% fueron transfundidos. Con edad gestacional mayor a 30 semanas y empleo de eritropoyetina, el 92,3% no requirieron TR y sin su uso el 71,3% sí. **Conclusión:** se puede pensar que el uso de eritropoyetina disminuye la necesidad de TR de glóbulos rojos.

Palabras clave: anemia del prematuro, transfusiones, eritropoyetina, sulfato ferroso.

Abreviaturas: E RTP, eritropoyetina; TR, transfusión(es); RN, recién nacido(s).

ERYTHROPOIETIN TO PREVENT THE ANEMIA OF PREMATURITY

San José Hospital, 2006-2008

Abstract

Erythropoietin therapy has not yet been well defined and its use varies according to individual neonatal care unit protocols. Prevention of the anemia of prematurity at the San José Hospital has changed over time. **Objective:** to determine the frequency of transfusion therapy related to the treatment administered to preterm infants at the Intermediate Care Unit at the San José Hospital between 2006 and 2008. **Methodology:** a longitudinal descriptive observational study was conducted in 34 patients satisfying the inclusion criteria, selected from 115 clinical records reviewed. **Results:** of patients who received erythropoietin 4.76% were transfused and of those who did not 46.1% required at least one transfusion. In those with a corrected gestational age = to 30 weeks who received erythropoietin, 50% did not require a transfusion, and of those who did not 50% were transfused. Those newborns with gestational age greater than 30 weeks and had received erythropoietin, 92.3% did not need to be transfused and of those who did not, 71.3% were transfused. **Conclusion:** it can be concluded that erythropoietin therapy reduces the need of red blood cells transfusion.

Key words: anemia of prematurity, transfusion therapy, erythropoietin, ferrous sulfate.

Fecha recibido: febrero 18 de 2009 - Fecha aceptado: marzo 20 de 2009

Merideidy Plazas: Asesora metodológica. Epidemióloga. Docente División de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

* Jefe de la URN del Hospital de San José. Instructora Asistente. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C. Colombia.

** Residentes III de Pediatría. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. Colombia.

Introducción

La mayoría de los RN pretérmino han recibido por lo menos una TR de glóbulos rojos por anemia del prematuro durante sus primeros meses de vida. En este grupo la anemia es a menudo el resultado combinado de pérdida iatrogénica de sangre, pobres reservas de hierro e inhabilidad para la reproducción de glóbulos rojos a la par con el crecimiento somático.¹ Aunque algunos de los riesgos de enfermedades a través de las TR sanguíneas se han reducido en los países desarrollados, también es cierto que existe un aumento en el número de agentes infecciosos potencialmente transmisibles por esta vía, siendo una de las complicaciones más temidas.²

Según el informe de la FDA entre los años 1986 y 1991 el 16% de las TR fatales habrían estado contaminadas con agentes infecciosos como *Pseudomonas*, *Yersinia* y *Staphylococcus epidermidis*.³ Menos conocidas pero no muy importantes son las reacciones adversas no infecciosas, en especial las de tipo inmunológico. Se ha visto que los prematuros son incapaces de generar anticuerpos alógenos frente a algunos antígenos de los glóbulos rojos transfundidos antes del tercer mes de vida.⁴ Aunque los neonatos no presentan reacciones hemolíticas agudas postransfusionales, generan crioaglutininas que son capaces de actuar de manera tardía. A pesar de ser poco frecuente, menos del 3%, la enfermedad injerto huésped puede ser la causa de muerte de los neonatos transfundidos, pero con la restricción del número de TR se ha visto que puede disminuir hasta en 80%.⁴

Por otro lado, existen reportes que asocian las TR precoces en los prematuros (durante la primera semana de vida) con el desarrollo de retinopatía en 3% y displasia broncopulmonar en 5%, ya que aumenta la disponibilidad de oxígeno tisular y por ende el estrés oxidativo.⁵

A partir de la semana 18 de gestación es la médula el órgano generador de las células sanguíneas por excelencia,⁶ donde se producen las llamadas células madre hematopoyéticas pluripotenciales, de las cuales derivan todas las de la sangre circulante (eritrocitos, granulocitos, monocitos, linfocitos y plaquetas). Su diferenciación y proliferación para la formación del eritrocito tiene varios estadios que se consideran formas inmaduras, las cuales sufren múltiples divisiones hasta llegar a la for-

mación de la célula madura. Cualquier proceso que reduzca la cantidad de oxígeno que se transporta a los tejidos (hipovolemia, anemia, enfermedad pulmonar) aumenta por lo regular la producción de hematíes a través de una glucoproteína sintetizada en el hígado, detectada a partir de la semana 19 de gestación y principal factor de crecimiento de la eritropoyesis, conocida como *eritropoyetina* la cual estimula la producción de eritrocitos a partir de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea.^{2,7,8,9}

Aunque la ERTTP por lo regular no se usa en la práctica neonatal, en diversos estudios hay evidencia de su eficacia en la reducción de las TR en RN pretérmino en especial si son muy pequeños (por debajo de 800 gramos y menores de 29 semanas de edad gestacional), asociados con el uso concomitante de multivitaminas, ácido fólico y sulfato ferroso.^{10,11} La terapia con ERTTP no ha sido todavía bien establecida y su uso rutinario varía de acuerdo con el criterio de cada unidad neonatal, porque en nuestro medio y en el mundo no hay estudios que lo confirmen. En la unidad neonatal del Hospital de San José la prevención de la anemia del prematuro ha cambiado, ya que antes de 2007 se usó el tratamiento biconjugado con sulfato ferroso y multivitaminas. En la actualidad en todos los casos se usa ERTTP, ácido fólico, sulfato ferroso y multivitaminas. Con esta investigación se busca describir la experiencia con respecto al número de TR, según las diferentes variables clínicas y demográficas de los RN.

Metodología

El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. No requirió consentimiento informado. El estudio es observacional, descriptivo y longitudinal. Se revisó la base de datos de la unidad de RN en el archivo de historias clínicas del Hospital de San José, obteniendo 115 pacientes que habían estado en cuidado intermedio, a quienes se les aplicaron los criterios de inclusión (edad gestacional menor de 32 semanas al nacimiento por Ballard, peso menor o igual a 1.500 g, requerimiento de oxígeno con FIO₂ menor de 30%, dosis de hierro elemental 5 mg/k/día o en forma de

sulfato ferroso 25 mg/k/día, adecuada tolerancia a la vía oral, administración de dos gotas de multivitaminas cinco veces al día y nivel de hemoglobina menor o igual a 11 mg/dl) y de exclusión (sepsis y/o cualquier infección: neumonía in útero o nosocomial, meningitis y enterocolitis necrotizante, ventilación mecánica, cualquier grado de hemorragia intraventricular y reingreso a la unidad de cuidado intensivo), obteniéndose un total de 34 pacientes.

La información se recolectó a través de un formato que incluía sexo, edad gestacional al nacimiento, peso, número de TR posterior al inicio del tratamiento, volumen de sangre transfundida en mililitros, uso de ERTTP a 300 u/k/día tres veces a la semana, más ácido fólico 50 mcg/día, estancia hospitalaria desde el principio del tratamiento en días, semana de inicio del tratamiento y nivel de hemoglobina al comienzo de la terapia. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y porcentajes. Para las cuantitativas se reporta promedio, desviación estándar y valores mínimo y máximo. El análisis estadístico de los datos se realizó con el *software Stata 10* con licencia para la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Resultados

Entre el primero de septiembre 2006 y el 29 de febrero 2008 del total de RN pretérmino admitidos a la unidad de cuidado intermedio neonatal del Hospital de San José, 34 cumplieron con los criterios de inclusión. En la **Tabla 1**

se presentan las características clínicas y demográficas de la población en estudio, la cual tuvo un rango de edad gestacional entre 30 y 32 semanas corregidas. El rango de inicio de tratamiento fue de 8.7-15 días de vida. En cuanto al peso, el rango fue de 1.088-1.422 g y el rango de estancia hospitalaria entre 14.7 y 35.2 días.

Del total de pacientes a 21 se les administró ERTTP y de éstos el 76,1% (16) no requirieron TR, de los trece que no recibieron el 46,1% necesitaron por lo menos una. Entre los de edad gestacional corregida menor o igual a 30 semanas que recibieron ERTTP, 50% no requirieron TR. Cuando fue mayor a 30 semanas sin usar ERTTP, el 71,3% fueron transfundidos una vez (**Tabla 2**). En aquellos con peso entre 800 y 1.000 g que recibieron ERTTP, el 50% no tuvo requerimientos transfusionales. Con peso entre 1.000 y 1.200 g a quienes se administró ERTTP el 66,7% no la necesitaron (**Tabla 2**). En la distribución por sexo el 50% (17) fueron niñas. De los niños que recibieron ERTTP el 60% no requirió ninguna TR, mientras que las niñas con ERTTP al 90% no se les aplicó (**Tabla 2**). El 52,38% de los pacientes que recibieron ERTTP tuvieron una estancia hospitalaria entre 21 y 40 días (**Tabla 3**), con una mediana de 27 días; la mediana para quienes no la requirieron fue de 29.

El 91,6% de los que iniciaron ERTTP entre los 5 y 15 días de vida no requirió TR. Los que recibieron ERTTP con niveles de hemoglobina entre 8.1 y 9 mg/dl, el 60% no necesitaron TR (**Tabla 4**). De aquellos sin ERTTP, el 46% requirieron un volumen de glóbulos rojos de 10 a 30 cc

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Variable	Mediana	rango IQ*	Mínimo	Máximo
Edad gestacional en semanas	28	30 - 32	26	33
Peso en gramos	1200	1088 - 1422	810	1500
Transfusiones	2.75	0 - 1.25	0	30
Volumen transfusional en cc	0 - 30.25	13.5	0	70
Estancia hospitalaria en días	22.5	14.7 - 35.2	6	62
Edad al inicio del tratamiento en días	11	8.7 - 15	6	29
Nivel de hemoglobina en mg/dl	10.3	9.5 - 10.8	7.7	11

*IQ: Intercuartilico

Tabla 2. Frecuencia de tratamientos según características demográficas

	Uso de eritropoyetina						No uso de eritropoyetina						Total %
	Número de transfusiones						Número de transfusiones						
	0		1		2		1		2		3		
EDAD GESTACIONAL CORREGIDA	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Mayor de 30 semanas	4	50	3	37,5	1	12,5	1	16,6	3	50	2	33,3	100
Menor de 30 semanas	12	92,3	1	7,6	0	0	5	71,3	2	28,5	0	0	100
PESO													
800-1000 gramos	2	50	1	25	1	25	0	0	1	33,3	2	66,6	100
1.001-1.200 gramos	2	66,7	1	33,3	0	0	5	62,5	3	36,5	0	0	100
1.201-1.500 gramos	12	85,7	2	14	0	0	1	50	1	50	0	0	100
SEXO													
Masculino	6	60	3	30	1	10	3	42,8	2	28,5	2	28,57	100
Femenino	10	90,9	1	9,09	0	0	3	50	3	50	0	0	100

Tabla 3. Estancia hospitalaria según el tratamiento administrado

Uso de E RTP	Estancia hospitalaria						Total
	0-20 días		21-40 días		Mayor de 40 días		
	N	%	N	%	N	%	
Sí	8	38,10	11	52,38	2	9,52	21
No	5	38,46	5	38,46	3	23,08	13
Total	13	38,24	16	47,06	5	14,71	34

con una mediana de 18, en aquellos que sí recibieron la mediana de volumen transfundido fue de 29.

Discusión

Los pacientes que recibieron E RTP tuvieron menor frecuencia de TR con respecto aquellos a los que se les administró sólo sulfato ferroso y multivitaminas, apoyando el concepto de que dicha glucoproteína estimula la producción de proeritroblastos a partir de las células madre eritropoyéticas en la médula ósea, acelerando la producción de nuevas células.^{2,7,8,10} El resultado es similar al estudio realizado por Haiden N, Schwindt J, Cardona F, Berger A, Klebermass K, Wald M *et al.*, en el que administraron terapia combinada de E RTP, hierro,

ácido fólico y vitamina B12 en RN con muy bajo peso al nacer (≤ 800 g) y edad gestacional \leq a 32 semanas, obteniendo menor frecuencia de TR de glóbulos rojos.¹²

Los RN mayores de 30 semanas tuvieron menor frecuencia de TR con el uso de E RTP, ya que a mayor edad gestacional la concentración de hemoglobina es mayor, la caída fisiológica posterior al nacimiento de los niveles de hemoglobina es más lenta, asociada con la inmadurez de las células peritubulares renales;^{1,3,2,13} mientras a menor edad gestacional no hubo diferencia en el requerimiento de TR con el uso de E RTP. Esto se puede explicar porque en nuestro estudio la población de 30 ó más semanas de edad gestacional por Ballard fue superior que la población menor de 30 semanas.

Tabla 4. Edad al inicio y nivel de hemoglobina según tratamiento

Edad al inicio en días	USO DE ERTTP						SIN ERTTP					
	Número de transfusiones						Número de transfusiones					
	0		1		2		1		2		3	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5-15	11	91,6	1	8,33	0	0	3	75	0	0	1	25
16-25	5	62,5	2	25	1	12,5	2	25	5	62	1	12,5
26-35	0	0	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0
Nivel de hemoglobina en mg/dl												
7-8	0	0	0		0	0	0		0	0	1	100
8.1-9	3	60	1	20	0	0	2	50	2	50	0	0
9.1-10	13	81,2	3	18,7	0	0	3	75	1	25	0	0
10.1-11	6.16	76,1	4	19,0	1	4,76	1	25	2	50	1	25

Los pacientes con peso entre 1.000 y 1.200 g y aplicación de ERTTP tuvieron menor requerimiento transfusional, dato similar al encontrado en el estudio de MP Meyer, E Sharma, M Carsons, en el que administraron ERTTP a dosis de 1.200 unidades por kilo por semana a RN pretérmino menores de 33 semanas con peso menor de 1.700 g con inferior número de TR en los mayores de 1.000 g.⁸ Con respecto al sexo fueron las niñas las que tuvieron menor frecuencia de TR con el uso de ERTTP, dato no descrito en la literatura consultada y explicado en nuestro estudio porque tuvieron peso superior y mayor edad gestacional.

Los pacientes con uso de ERTTP requirieron menor volumen de glóbulos rojos para TR, dato compatible con la literatura consultada. Resultado atribuible a la función de la ERTTP que acelera el paso de células sanguíneas, a través de los diferentes estadios eritroblásticos.^{2,7,8,12} Dato similar se encontró en el estudio realizado por Maier R, Obladen M *et al.* en el que a 74 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (500 a 999 g) les administraron 250 unidades por kilo de ERTTP tres veces a la semana, entre los tres y cinco días de vida (inicio temprano), a otros 74 pacientes se le inició la tercera semana de vida (inicio tardío) y 71 no recibieron ERTTP, encontrando menor volumen transfusional en los pacientes que la recibieron independiente de la edad de inicio del tratamiento.⁹

Los que recibieron tratamiento con ERTTP tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada atribuida a que el efecto de dicha glucoproteína aparece a la segunda semana de uso cuando se observa elevación en el hematocrito y formas inmaduras de glóbulos rojos. Dato similar reportaron Haiden N, Schwindt J, Cardona F, Berger A, Klebermass K, Wald M *et al.*, en que los pacientes con terapia combinada de ERTTP, hierro, ácido fólico y vitamina B12 con muy bajo peso al nacer (≤ 800 g) y edad gestacional ≤ 32 semanas, tuvieron mayor estancia hospitalaria.¹² Contrario a lo encontrado en el estudio realizado por Maier R, Obladen M *et al.*, en el que a recién nacidos de muy bajo peso al nacer (500 a 999 g) que recibieron 250 unidades por kilo de ERTTP tres veces a la semana, se dividieron en dos grupos y el grupo control así: 74 pacientes se les inició ERTTP entre los tres y cinco días de vida (inicio temprano), a 74 se le comenzó la tercera semana de vida (inicio tardío) y el grupo control de 71 pacientes no recibió ERTTP. No hubo diferencia en la estancia hospitalaria en los tres grupos.⁹

Los pacientes que iniciaron temprano el uso de ERTTP tuvieron menor requerimiento transfusional, atribuido al pronto estímulo de la eritropoyesis, resultado similar al de la literatura mundial.^{7,9,10,13} En estudio de Salvadó A, Ramolfo P *et al.* En el que 60 recién nacidos prematuros de peso menor a 1.500 g con edad gestacional

entre 26 y 36 semanas fueron aleatorizados, a 29 se les administró ERTP a una dosis de 200 u/kg subcutánea (tres veces por semana durante cuatro semanas) iniciada antes de los doce días de vida (definido como inicio temprano) y a 31 pacientes se les administró placebo, teniendo menor número de TR con el inicio temprano de la ERTP.⁷ Resultados similares obtenidos se informan en el estudio de Maier R, Obladen M *et al.*⁹ A pesar del nivel más bajo de hemoglobina los pacientes que recibieron ERTP no requirieron TR. Comparado con el estudio de Maier R, Obladen M *et al.*, el nivel de hemoglobina y hematocrito en los tres grupos fue similar, pero fue menor el número de TR en aquellos con inicio temprano de ERTP.⁹

Una de las limitantes del presente estudio fue la exclusión de todos los pacientes que en algún momento durante su estancia en la unidad neonatal requirieron ventilación mecánica y presentaron cualquier proceso infeccioso (neumonía in útero, neumonía nosocomial, enterocolitis necrotizante, meningitis, enterocolitis necrotizante) que desencadenó en sepsis, lo que hizo que el tamaño de la muestra disminuyera. Para futuras investigaciones se recomienda medir el nivel de hemoglobina y el recuento de reticulocitos después del inicio de ERTP para valorar la respuesta al tratamiento.

Conclusión

La ERTP constituye una herramienta terapéutica útil para la prevención de la anemia del prematuro estable. Las dosis y el tiempo empleado en nuestro estudio mostraron un claro impacto en la eritropoyesis beneficiando a nuestros pacientes con un menor volumen de hemoderivados y un número inferior de TR. Faltan estudios que incluyan a quienes hayan requerido ventilación mecánica y presentado cualquier proceso infeccioso durante su estancia en la unidad de cuidado neonatal, teniendo en cuenta el nivel de hemoglobina antes de iniciar la ERTP, y previo al egreso de la unidad de cuidado intermedio el nivel de hemoglobina y el recuento de reticulocitos para poder valorar la respuesta terapéutica.

Referencias

1. Reitter P, Adam P, Valuck R, Novak K. Effect of Short-Term Erythropoietin Therapy in Anemic Premature Infants. 2005 ; 25: 125-29.
2. Murray N A , Roberts I. Neonatal transfusion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004; 89: 101-7.
3. Sazame K. Bacteria in blood for transfusion. Arch Pathol Lab Med. 1994;118:350.
4. Moroff G, Luban NLC. Prevention of transfusion-associated graft versus host disease. Transfusion 1992; 32:102.
5. Tin W, Milligan D, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2001; 84:106:110.
6. Mentzer W, Glader B. Tratado de neonatología de Avery. En: Taeush W, Ballard R, Editores. Trastornos eritrocitarios en los recién nacidos. 7 ed. Madrid: Harcourt S.A ; 2000.p.1080 -1111.
7. Salvado A, Ramolfo P, Escobar M, Nuñez A, Aguayo I, Standen J et al. Uso precoz de la eritropoyetina en la prevención de la anemia del prematuro. Revista medica de Chile. 2000 Diciembre 12; (128): 1-7.
8. Meyer M, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. Arch Dis Chil fetal Neonatal Ed 2003 ;88: 41-45.
9. Maier R, Obladen M, Muller-Hansen I, Kattner E, Merz U, Arlettaz R et al. Early treatment with erythropoietin β ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000g. 2002 July 141; (1): 1-14.
10. Ohlsson A, Aher SM. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4.
11. Ohlsson A, Aher SM. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4.
12. Omeñaca F, Muro Brussi M. Anemias en el recién nacido: protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría [monografía en internet]. Madrid, España: AEP; 2003. [citado 2 Dic 2008]. Disponible en : <http://www.aeped.es/protocolo/neonatalogia/index.htm>.
13. 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 November ;5 (118) : 2004 – 11.