

Respuesta al tratamiento con eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Año 2008-2011.

Crespo Mutis Iriaynis ¹
Crespo Mutis Iriayskis ²

¹Hospital Materno Infantil Cabaiguán “Wifredo Zayas”, Sancti- Spíritus, Cuba, iriaynism@infomed.sld.cu.

²Policlínico II “ Faustino Pérez” Cabaiguán, Sancti- Spíritus, Cuba,
iriaykis@infomed.sld.cu.

Resumen

Introducción. La eritropoyetina es una hormona que regula la producción de hematíes y se postuló que esta puede ser útil para prevenir o tratar las anemias del prematuro. **Objetivo.** Describir la respuesta al tratamiento con eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Servicio de Neonatología Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos, Sancti-Spíritus. En el período comprendido entre el 1ro de mayo de 2008 hasta el 31 de mayo de 2011.

Material y Métodos. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, una muestra de 60 pacientes prematuros nacidos en el servicio, con anemia. Se utilizaron como variables la variación de hemoglobina, hematocrito y conteo de reticulocitos, la edad gestacional, el peso al nacer y requerimientos transfusionales. Se utilizó el esquema: Ingesta calórica+ Vitaminoterapia+ Suplemento de hierro+ eritropoyetina 900 UI/kg a la semana por vía subcutánea y finalizó cuando el recién nacido alcanzó la edad gestacional corregida de 40 semanas.

Resultados. 53 neonatos se encontraban en edad gestacional entre 30 y 33 semanas, 56 de ellos en el rango del peso entre 1000-1500g, al inicio los valores de Hemoglobina y hematocritos tenían valores aceptables según edad gestacional y peso, y se estimuló la formación de reticulocitos al comenzar el tratamiento, solo 10 necesitaron requerimientos transfusionales.

Conclusiones. La eritropoyetina disminuye los requerimientos transfusionales en el neonato.

Palabras clave: Variación hemoglobina, hematocrito, conteo de reticulocitos y requerimientos transfusionales.

I.INTRODUCCIÓN

Dado que la sobrevivencia de los prematuros pequeños ha aumentado en los últimos años, se ha observado que aproximadamente el 90% de estos pacientes reciben transfusiones como consecuencia de la anemia que desarrollan, fundamentalmente los que pesan al nacer menos de 1.000g. (16-23).

La velocidad de descenso de la hemoglobina y su punto más bajo son más pronunciados en los prematuros por la elevadísima velocidad de crecimiento de los prematuros y además, la sangre extraída a los lactantes prematuros enfermos con fines analíticos exagera aún más la caída de hematíes.

La eritropoyetina es responsable de la maduración de los glóbulos rojos. Desde 1990, la eritropoyetina recombinante humana se ha utilizado con el fin de disminuir el número de transfusiones necesarias en el recién nacido prematuro de muy bajo peso, así como los riesgos inherentes a las mismas.

En Estados Unidos., desde hace más de 15 años, la eritropoyetina recombinante humana se utiliza con éxito en el tratamiento médico de la anemia.

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

En el servicio de neonatología del Hospital General Universitario Provincial “Camilo Cienfuegos” en Sancti Spíritus se comenzó el uso de eritropoyetina partir del 2008.

Se tienen datos que evidencian que la anemia es frecuente en los recién nacidos y en ocasiones puede ser extremadamente grave, ya que el sistema hematológico experimenta un desarrollo muy retardado, para satisfacer las elevadas necesidades de oxígeno del feto en crecimiento.

El principal tratamiento siempre ha sido la hemotransfusión con las consiguientes complicaciones, que según otros trabajos han disminuido con el uso de la eritropoyetina unido al aporte de hierro y la ingesta calórica adecuada.

A pesar que varios trabajos han demostrado la disminución del uso de transfusiones en los pretérminos con anemia y que la administración de eritropoyetina estimula la eritropoyesis, los factores que influyen en la aparición de la anemia así como el verdadero impacto clínico de la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia de la prematuridad sigue siendo desconocido lo que motivó al autor a realizar este estudio.

Objetivos.

Objetivo general.

Describir la respuesta al tratamiento con eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Servicio de Neonatología Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos, Sancti-Spíritus. En el período comprendido entre el 1ro de mayo de 2008 hasta el 31 de mayo de 2011.

Objetivos específicos.

- 1- Distribuir los pacientes según edad gestacional y peso al nacimiento.
- 2- Describir las variaciones de hemoglobina, hematocrito y conteo de reticulocitos de los pacientes tratados con eritropoyetina según tiempo de evolución.
- 3- Determinar los requerimientos transfusionales en los pacientes tratados con eritropoyetina.

II. MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el fin de describir la respuesta al tratamiento con eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Servicio de Neonatología Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos Sancti-Spíritus. En el período comprendido entre el 1ro de mayo de 2008 hasta el 31 de mayo de 2011.

La muestra estuvo constituida por todos los casos de nacimientos pretérminos con anemia y que fueron tratados con eritropoyetina (N= 60) en el servicio de neonatología Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos Sancti-Spíritus. Desde el 1ro de mayo del 2008 hasta el 31 de mayo del 2011.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes pretérminos con peso menor o igual a 1500g y edad gestacional < 34 semanas (determinada por el método de fecha de última menstruación).
2. Pacientes cuya madre/padre o familiar responsable haya otorgado su consentimiento de participación en el estudio por escrito.
3. Pacientes con más de 7 días de edad.
4. Pacientes con una ingesta de al menos 50 ml/ kg/día de leche materna y/o artificial.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad hemorrágica o hemolítica.
2. Pacientes con diagnóstico de malformación congénita mayor que requieran traslado a otro servicio de Neonatología.
3. Pacientes que manifiesten hipersensibilidad a productos derivados de células superiores o hipersensibilidad a la albúmina humana.

El esquema que se utilizó fue: Ingesta calórica+ Vitaminoterapia+ Suplemento de hierro+ eritropoyetina 900 UI/kg a la semana por vía subcutánea, 3 administraciones a la semana a razón de 300 UI/kg en cada administración en la región del deltoide derecho. Será administrado en forma hospitalizada. En caso de alcanzar el peso mínimo establecido (2500 g) para el alta hospitalaria, se podrá mantener la administración de forma ambulatoria hasta las 40 semanas.

Vitaminoterapia por vía oral: Vitamina E (25mg), Vitamina C(50 mg), Ácido fólico(1mg), y complejo multivitamínico 6 gotas. Este tratamiento deberá haberse iniciado desde los 5 días de vida, como está indicado en el protocolo del recién nacido bajo peso.

Suplemento de hierro (Fumarato ferroso) por vía oral. Dosis de 4 mg/kg de peso/día; valorándose su incremento hasta 6 mg/kg/día, a medida que aumente la tolerancia oral, hasta que el recién nacido reciba un aporte de 100 ml/kg/día de leche materna y/o artificial.

Se le realizaron los exámenes de Hemoglobina, Hematocrito y conteo de reticulocitos cada 15 días para describir las modificaciones de estas variables antes y durante el tratamiento con el esquema anterior en los pacientes del estudio.

Se utilizaron estadígrafos descriptivos para tabular los datos empíricos obtenidos en la investigación, determinando las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de cada variable. (número absoluto y porcentaje).

III.RESULTADOS

Tabla no. 1 Distribución de pacientes según edad gestacional al nacimiento. Servicio Neonatología Hospital General Camilo Cienfuegos. Desde el 15 de Mayo del 2008 hasta el 31 mayo del 2011.

Edad Gestacional	No.	%
27- 30 semanas	7	11.66
30-33 semanas	53	83.34
Total	60	100

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

En la tabla número 1 podemos observar que de los 60 pacientes estudiados 53 tenían una edad gestacional entre 30-33 semanas para un 83.34 %, coincidiendo con la bibliografía consultada. Por otra parte, en el recién nacido a término el 70-80% de hemoglobina es fetal y en prematuros hasta el 97%. Es bien conocido que este tipo de hemoglobina tiene más afinidad por el oxígeno, por tanto en iguales condiciones los prematuros tendrán más dificultad para liberar oxígeno hacia los tejidos. (1-3). El autor concuerda con los resultados y con lo revisado en la bibliografía pues el sistema hematológico de estos niños tiene un desarrollo más retardado que los recién nacidos a término por lo que mientras menor edad gestacional más precoz será la anemia desarrollada por ellos.

Tabla no. 2 Distribución de pacientes según peso al nacimiento. Servicio Neonatología Hospital General Camilo Cienfuegos. Desde el 15 de Mayo 2008 hasta el 31 mayo del 2011.

Peso (g)	No.	%
menor 1000	4	6.66
1000-1500	56	93.34
Total	60	100

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

En la tabla número 2 predominó el grupo que se encontraba entre los pesos de 1000 a 1500g con 56 pacientes para un 93.34%. En la literatura se comunica un descenso en el número de transfusiones en los últimos 10 años: Straus, de la Universidad de Iowa, refiere un descenso en el porcentaje de transfusiones en prematuros menores de 1.500g de 78% en 1989, a 52% en 1991 y a 32% en 1993(en menores de 1.300g, de los cuales el 94% pesó entre 600 y 1.000g).

Tabla no. 3 Variaciones de hemoglobina, hematocrito y conteo de reticulocitos. Servicio Neonatología Hospital General Camilo Cienfuegos. Desde el 15 de Mayo del 2008 hasta el 31 de mayo del 2011.

complementarios	1ras 24hs	%	15 días	%	30 días	%
Hb (g/L)						
< 70	2	3.33	4	6.67	2	3.33
70-119	25	41.67	36	60.00	38	63.33
120-149	23	38.33	15	25.00	15	25.00
≥ 150	10	16.67	5	8.33	5	8.33
Total	60	100	60	100	60	100
Hematocrito (L/L)						
< 0.20	2	3.33	4	6.67	2	3.33
0.20-0.38	25	41.67	36	60.00	38	63.34
0.39-0.49	23	38.33	15	25.00	15	25.00

≥ 0.50	10	16.67	5	8.33	5	8.33
Total	60	100	60	100	60	100
Conteo de reticulocitos ($\times 10^{-3}$ /L)						
$< 50 \times 10^{-3}$ /L	2	3.33	35	58.34	5	8.33
$50-100 \times 10^{-3}$ /L	58	96.67	25	41.66	20	33.33
$> 100 \times 10^{-3}$ /L	-	-	-	-	35	50.01
Total	60	100	60	100	60	100

La tabla no. 3 muestra que las cifras de hemoglobina, hematocrito y conteo de reticulocitos se encuentran dentro de los valores aceptables para la edad gestacional y el peso de los recién nacidos, a los 15 días de vida a razón de la instauración de la anemia precoz, el desbalance energético (fase catabólica) estas cifras disminuyen, aunque no alcanzan los valores requeridos para estimular la médula ósea y con ello disminuyen las cifras de estas variables, aparece la anemia sin criterio de transfusión y es en este momento que se ha alcanzado la ingesta calórica adecuada y se comienza con la administración de eritropoyetina unido al suplemento de hierro lo que conlleva a que estas cifras se mantengan y aunque en algunos pacientes persiste la anemia, hay estimulación de la médula ósea formando reticulocitos, no se requiere de transfusión de glóbulos en el mayor % de ellos.

Tabla no. 4 Requerimientos transfusionales. Servicio Neonatología Hospital General Camilo Cienfuegos. Desde el 1ro de Mayo 2008 hasta el 31 de mayo 2011.

Requerimientos transfusionales	No.	%
Si	10	16.66
No	50	83.34
Total	60	100

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

En la tabla número 3 observamos que de los 60 pacientes estudiados solo 10 necesitaron requerimientos transfusionales para un 16.66% por lo que el autor considera que el tratamiento con eritropoyetina disminuyó los requerimientos transfusionales. Boulton y col, en Toronto, observaron un descenso en la práctica transfusional en prematuros con edad gestacional media de 26 a 27 semanas, de 5,5 a 1,4 transfusiones comparando dos períodos (1984-1985 y 1994-1995). En la unidad neonatal del Hospital de San José realizaron también un estudio en pacientes con peso entre 1.000 y 1.200 g, les administraron eritropoyetina a dosis de 1.200 unidades por kilo por semana, de la hormona tres veces a la semana, a los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (500 a 999 g) les administraron 250 unidades por kilo los tres y cinco días de vida (inicio temprano) y concluyeron que los pacientes que iniciaron temprano el uso de la eritropoyetina tuvieron menor requerimiento transfusional, atribuido al pronto estímulo de la eritropoyesis, resultado similar al de la literatura mundial coincidiendo la investigación del autor con el estudio de Álvarez y Sintés donde al final de los 30 días de tratamiento con eritropoyetina existió una disminución de los requerimientos transfusionales, sin embargo en el estudio de Orellana no hubo disminución de estos. Los resultados son similares al estudio realizado por Chávez LA y colaboradores donde

demonstraron que la eritropoyetina disminuyó los requerimientos transfusionales en la anemia de la prematuridad.

IV. CONCLUSIONES

La eritropoyetina unido a la vitaminoterapia, suplemento de hierro y una ingesta calórica adecuada disminuyen los requerimientos transfusionales en los neonatos pretérminos.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Valdés Armenteros Reina Examen Clínico al Recién Nacido/ Reina Valdés Armenteros, Dulce María Reyes Izquierdo...[y otros]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003.
- 2- López Negrín, Yusleivy Milagros and Roig Álvarez, Tania Anemia muy precoz del prematuro con peso $\leq 1\ 500$ g:: prevalencia y factores asociados. *Rev Cubana Pediatr*, Jun 2010, vol.82, no.2, p.0-0. ISSN 0034-7531
- 3- Donato , Hugo y Ferro, Hugo. El tratamiento con Eritropoyetina recombinante. *MEDICINA - Volumen 66 - Nº 1*, 2006. Buenos Aires. ISSN 0025-7680 [\[1\]](#)
- 4-Chvojkkova E ,Dort J,Herjdova A .Wha is the fate of our smallest patients Follow –up of children whith a birth weight less than 1000g. *cos lek cesk* 2008 Nov22;140(23): 729-731.
- 5-Cloonar Ha; Maxwell sr, Miller Sd Developmental Outcomes in very low birth weight infants: Asix year Study,Wvmen 2007 Sep-Oct;97(5):250-252.
- 6-Hack M, Llannery Dj. Schuether M, Cartor L, Klein N. Outcomes In Your adulthood for very-low-birth-weinght Infants. *N Engl J Med* 2002 Jun 17;346(3):149-157.
- 7- Oto Argeliva M, Henríquez Teresa M. Quince años de Mortalidad Neonatal en Hospital de la Reg metrooolitna. *Rev.Chil. Pediatría* 2004 71(1).
- 8-*Arch.argent.pediatr* 2000;98(4):247
- 9-Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, et al. Use of recombinant erythropoietin for the management of severe hemolytic disease of the newborn of a K0 phenotype mother. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24:69-73.
- 10-Segel GB, Hirsh MG, Feig SA. Atención ambulatoria del niño con anemia. Parte 1. *Pediatr Rev*, en español 2002; 23:203-211.
- 11- Segel GB, Hirsh MG, Feig SA. Atención ambulatoria del niño con anemia. Parte 2. *Pediatr Rev*, en español 2002; 24:243-253.
- 12-Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in Children. *Am Fam Physician* 2001; 64:1379-1386.
- 13- Merino JM. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. *Pediatr Integral* 2007;VIII(5):385-403.- Sánchez FJ y Grupo PrevInfad. Prevención y detección de la ferropenia.
- 14- *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004; 6:463-467.
- 15-Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin* 2004; 2(1):12-21.16-Benácer M, Leal A. Anemias no hemolíticas. *An Pediatr Contin* 2004;2(1):22-30.
- 17- Umbreit J. Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol* 2005;78:225- 231.
- 18- Martínez JL. Anemia del prematuro. Estrategias terapéuticas. *Abril* 1999; 10 (1).
- 19-Aguilar MJ, Jiménez FG, Martínez MZ, Cabañas JG, Muñoz DH, González DR, Caballero PJ. Profilaxis de la anemia de la prematuridad con eritropoyetina. Estudio caso-control. *An Esp Ped.*2000;53 (3):243-8.
- 20-Salvado GA, Ramolfo P, Escobar M, Núñez A, Aguayo I, Standen J, et al. Uso precoz de la eritropoyetina en la prevención de la anemia del prematuro. *Rev Med Chile* 2000; 128:1313-17.
- 21- Mohammadzadeh A, Naseri F. Effect of high versus low doses of human recombinant erythropoietin on the anemia of prematurity. *Acta Medica Iranica* 2007;43 (2):95-8.

- 22- Zipursky A. Erythropoietin therapy for premature infants: cost without benefit? *Pediatric Research* 2000; 48:136.
- 23-Escalante ER. Anemias del recién nacido. Guía para el uso de eritropoyetina. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2001; 20 (3).
- 24-Kacho MA, Zahedpasha Y, Hajian K, Moradi S. The effect of human recombinant erythropoietin on prevention of Anemia of Prematurity. *Iran J Ped* 2007; 17(3):257-262.
- 25-Chávez LA, Flores NG. Uso de Eritropoyetina Recombinante Humana (r-HuEPO) para evitar anemia en pacientes pretérminos . *Rev Hosp M Gea Glez* 2000;3(4):157-162.
- 26- Strauss RG. Controversies in the management of the anaemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. *Transfus Med Rev* 2006 Jan; 20 (1):34-44.