

Eritropoyetina y Transfusiones en Prematuros

Luis Alfonso Pérez¹, Luis Alfonso Mendoza², Paula Andrea Casas³, José Fidel Latorre^{4,5}, Ernesto Rueda^{1,5}

La anemia de la prematuridad es la razón más frecuentes para administrar transfusiones de glóbulos rojos a niños pretermino. Se ha postulado que la administración de eritropoyetina podría disminuir dicha necesidad. Determinar la eficacia que tiene la administración de 400 UI / semanales de eritropoyetina en la disminución de transfusiones en niños recién nacidos prematuros. Entre junio de 1996 y julio del 2000 se llevó a cabo un ensayo clínico no aleatorizado en el servicio de recién nacidos de Hospital Universitario Ramón González Valencia de la ciudad de Bucaramanga. Inicialmente un conjunto de niños recién nacidos menores de 1500 gramos recibieron 400 UI de eritropoyetina una vez por semana y fueron seguidos durante seis semanas. Posteriormente otro grupo, que no recibió la medicación y que tenía las mismas características, fue evaluado durante el mismo espacio de tiempo. Se establecieron el número de transfusiones administradas a cada paciente y el número de pacientes que requirieron transfusión en cada uno de los grupos. Los criterios para transfusión fueron similares para los dos grupos. El promedio de transfusiones, por paciente, en el grupo que recibió eritropoyetina fue 1,46, mientras en el otro fue 1,47, $p = 0,93$. El porcentaje de niños transfundidos, en el conjunto de niños intervenidos, fue de 30,6 (IC95% 18,7, 45,6); en los no intervenidos fue 45,2 (IC95% 30,2, 61,2), $p = 0,15$. El porcentaje total de transfusiones administradas, en el grupo de eritropoyetina, correspondió a 44,9 (IC95% 30,9, 59,7), en el grupo no intervenido este valor correspondió a 66,7 (IC95% 50,4, 80,0), $p = 0,03$. La eritropoyetina, a dosis de 400 UI / semana, es efectiva para disminuir el número total de transfusiones administradas a niños recién nacidos prematuros. No obstante, el solo hecho de utilizar criterios estrictos para decidir la administración de transfusiones parece disminuir la necesidad de las mismas. **Salud UIS 2005;37:136-140**

Palabras Claves: eritropoyetina, anemia, prematuridad, transfusión

The prematurity's anemia is the more frequent reason to administer transfusions of red blood cells to premature children. There has been postulated that the administration of eritropoyetin might diminish the above mentioned need. To determine the efficacy that has the administration of 400 UI / weekly of eritropoyetin in the decrease of transfusions in premature newborns children. Between June of 1996 and July of the 2000 a not randomized clinical trial was carried out in the newborn children's service of University Hospital Ramon Gonzalez Valencia of Bucaramanga's city. Initially a set of smaller children new born of 1500 grams received 400 UI of eritropoyetin once per week and was followed during six weeks. Subsequently another group, that it did not receive the medicación and that had the same characteristics, it was evaluated during the same space of time. There were established the number of transfusions administered to every patient and the number of patients who needed transfusion in each of the groups. The criteria for transfusion were similar for both groups. The average of transfusions, for patient, in the group that received eritropoyetin was 1,46, while in other one it was 1,47, $p = 0,93$. The percentage of transfused children, in the set of controlled children, was of 30,6 (IC95 % 18,7, 45,6); in the not controlled ones it was 45,2 (IC95 % 30,2, 61,2), $p = 0,15$. The total percentage of administered transfusions, in the group of eritropoyetina, corresponded to 44,9 (IC95 % 30,9, 59,7), in the not controlled group this value corresponded to 66,7 (IC95 % 50,4, 80,0), $p = 0,03$. The eritropoyetin, to dose of 400 UI / week, is effective to diminish the total number of administered transfusions to premature children newborns. However, the single fact to use strict criteria to decide the administration of transfusions seems to diminish the necessity of the same ones transfusions to premature children new born. **Salud UIS 2005;37:136-140**

Keywords: eritropoyetina, anemia, prematuridad, transfusion

1 MD. Servicio de Recién Nacidos, Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga).

2 MD. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Clínica San Francisco (Tulúa, Valle)

3 FOSCAL (Bucaramanga)

4 MD. Msc. Dirección de Investigaciones UIS (Bucaramanga)

5 Departamento de Pediatría UIS (Bucaramanga)

Correspondencia: Dr. Luis Alfonso Pérez Vera, lperezv@intercable.net.co, Dr. José Fidel Latorre, difsalu@uis.edu.co

INTRODUCCIÓN

La razón más frecuente de transfusión de glóbulos rojos en el prematuro es la anemia de la prematuridad. Su causa principal es la falta de producción de eritropoyetina, luego de existir el estímulo hipóxico [1,2], agravada por la extracción de sangre [3,4] y la deficiencia de algunos nutrientes como el hierro, el ácido fólico y el bajo aporte proteico⁵.

Se ha propuesto la administración de eritropoyetina, en diferentes dosis y frecuencia de administración, para disminuir las transfusiones con resultados positivos según la mayoría de los estudios⁶⁻¹⁰.

Una de las dosis efectivas más bajas y con intervalo más amplio de aplicación, encontrada en la literatura, fue de 400 UI por kilogramo de peso semanal en una sola dosis subcutánea⁶⁻¹⁰.

OBJETIVO

Evaluar la administración de eritropoyetina subcutánea una vez por semana a la dosis de 400 UI por kilogramo de peso, a partir de la primera semana de vida y la administración de hierro a partir de los 15 días con el ánimo de disminuir la necesidad de transfusiones.

MATERIALES Y METODOS

En el periodo comprendido entre junio de 1996 y junio de 2000 se llevó a cabo un ensayo clínico, no aleatorizado, en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de la ciudad de Bucaramanga, en el cual se incluyeron todos los niños pretérmino nacidos entre junio de 1996 y junio de 1998, menores de 1500 gramos, que cumplieron los criterios de inclusión, cuyos padres firmaron una forma de consentimiento para que se les administrara una dosis de 400 UI de eritropoyetina (EPOYET 2000 U.I®) subcutánea, una vez por semana, durante seis semanas desde el nacimiento y seis mg/Kg día de sulfato ferroso. Luego, pacientes con características similares nacidos entre junio de 1999 y junio del 2000, fueron seguidos, igualmente, por un periodo de seis semanas. A estos niños se les administró sulfato ferroso a 2 mg/Kg día y no se les aplicó eritropoyetina durante las semanas de estudio. En los dos grupos, los pacientes recibieron transfusiones, cuando cumplían los criterios del Comité de Hemoterapia Pediátrica de la Asociación Americana de Bancos de Sangre¹¹.

El protocolo fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad Industrial de Santander.

VARIABLES

Las variables de salida fueron el número de pacientes transfundidos, el número de transfusiones totales y el número de transfusiones por pacientes en cada grupo. Los niveles de hemoglobina y hematocrito fueron los evaluados en la primera y en la sexta semana. Se tuvieron en cuenta, además, características sociodemográficas, antecedentes patológicos maternos durante la gestación, asistencia materna a consultas de control durante la

gestación, condiciones del parto, peso, estado de salud y vitalidad del recién nacido. En la evaluación de control prenatal no se tuvo en cuenta el número de visitas, sólo se preguntó si la madre alguna vez, durante el embarazo, había asistido a control.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Demostración de anemia o haber sido transfundido durante la primera semana de vida, haber estado sometido a ventilación mecánica, haber presentado enfermedad hemorrágica del recién nacido, haberse diagnosticado anemia hemolítica, presentar insuficiencia cardiaca congestiva, retardo del crecimiento intrauterino, haber tenido intervención quirúrgica o presentar malformaciones congénitas.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se sabe que en la institución el 60% de los pacientes prematuros recibe transfusiones. Teniendo en cuenta que se quería mostrar una disminución del 50% en su frecuencia, en el grupo intervenido y asumiendo una probabilidad de error tipo I del 5% y poder del 80%, la muestra calculada a dos colas, debería comprender 84 niños.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas fueron descritas en términos de promedios y desviaciones estándar y las variables cuantitativas se reportaron como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza. Se utilizaron pruebas de X^2 y t de *student* para encontrar diferencias entre los grupos. El análisis se realizó en el software EpiInfo 6.04 (1993)

RESULTADOS

La muestra fue de 91 niños. Al grupo que recibió eritropoyetina quedaron asignados 49, correspondientes al 53,84% (IC 95% 43,12, 64,24) de la muestra. La tabla 1 describe las características de los dos grupos.

En el grupo intervenido, de 22 transfusiones realizadas 14 tuvieron plena justificación, que corresponden al 63,6% (IC 95% 40,8, 82). En el grupo no intervenido, 22 de 28 transfusiones fueron justificadas, que son el 78,6% (IC 95% 58,6, 91). En la sexta semana de seguimiento el porcentaje promedio de reticulocitos, en los pacientes que recibieron eritropoyetina, fue 4,29 (DS 3,26). La tabla 2 reporta las características hematológicas y del peso a la sexta semana. La tabla 3 informa de la sangre extraída y las necesidades de transfusiones en los dos grupos.

Tabla 1. Características de base de la población

Variables	Grupo intervenido	Grupo no intervenido	p
	N = 49	N = 42	
Género femenino†	55,1 (40,3, 69,1)	50,0 (34,4, 65,6)	
Procedencia urbana†	81,6 (67,5, 90,8)	90,5 (76,5, 96,9)	
Control prenatal †	40,8 (27,3, 55,7)	38,1 (24, 54,4)	
Patología materna†	89,8 (77, 96,2)	92,9 (79,4, 98,1)	
RPM†	36,7 (23,8, 51,7)	45,2 (30,2, 61,2)	
Pre eclampsia†	22,4 (12,2, 37)	21,4 (10,8, 37,2)	
Embarazo múltiple†	22,4 (12,2, 37)	21,4 (10,8, 37,2)	
Parto por cesárea†	67,3 (52,3, 79,6)	81 (65,4, 90,9)	
Parto institucional†	95,9 (84,9, 99,3)	81 (65,4, 90,9)	
Reanimación†	28,6 (17, 43,5)	40,5 (26, 56,7)	
VPP§†	85,7 (72,1, 93,6)	64,3 (48, 78)	
VPP§ + Masaje†	14,3 (6,4, 27,9)	35,7 (22, 52)	
Patología respiratoria RN†	85,7 (72,1, 93,6)	100 (89,6, 100)	
Edad gestacional (Ballard)*	30,3 (1,84)	30,5 (1,64)	0,99
Peso al nacer (gramos)*	1177,6 (218)	1218 (200)	0,36
Apaga a los cinco minutos*	8,48 (0,81)	8,12 (0,89)	0,04
Hemoglobina (gr/dl)*	15 (2,2)	15 (2,1)	0,99
Hematocrito*	46,2 (6,9)	45,5 (6,8)	0,62

†:%(IC 95%), §: Ventilación con presión positiva, *: Promedio DS

DISCUSIÓN

En este estudio la frecuencia de transfusiones disminuyó de 66.7% en el grupo no intervenido a 44.9% en el grupo intervenido, lo que indica que la eritropoyetina a dosis de 400 UI por kilogramo de peso semanal y con una sola aplicación subcutánea fue eficaz para disminuir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos en prematuros con peso menor de 1.500 gramos.

Bahar Arsf y Karademir Ferhan en un estudio¹², utilizando eritropoyetina a la dosis de 400 UI por kilogramo de peso semanal, administrada en dos dosis subcutáneas, demostraron también su eficacia para disminuir el número de transfusiones

La utilidad de la eritropoyetina ha sido demostrada en dosis que son variables^{9,10,12 - 15}. De todos modos la extracción de sangre para realizar pruebas de laboratorio se constituye en un factor importante para realizar

Tabla 2. Características hematológicas sexta semana

Variables	Grupo intervenido	Grupo no intervenido	p
	N = 49	N = 42	
	Promedio (DS)	Promedio (DS)	
Peso (gramos)	1650 (361)	1780 (310)	0,07
Hemoglobina (gr/dl)	10,9 (1,9)	10,8 (2,2)	0,08
Hematocrito	33,11 (6,8)	32 (5,8)	0,41

transfusiones de glóbulos rojos en los prematuros extremos, lo cual obliga a ser racional en la solicitud de pruebas.

En nuestro estudio, el promedio de extracción de sangre fue 10.0 cc en el grupo que recibió eritropoyetina y en el que no la recibió de 13.6 cc, diferencia significativa. Podría pensarse que la disminución en el número de transfusiones, en el grupo que fue asignado a recibir eritropoyetina, se debió a que estos pacientes se les extrajo, en promedio, menos sangre que a los pacientes del grupo control; sin embargo, a los pacientes del grupo no intervenido, que no recibieron transfusiones igualmente, se les extrajo más cantidad de sangre que a los pacientes no transfundidos del grupo asignado a recibir eritropoyetina.

A. R. Franz y F. Pohlandt comparando series de recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos, unos con criterios restrictivos de transfusiones y otros quienes recibieron eritropoyetina, mostraron que el número de transfusiones fue similar en ambos grupos, resaltando la importancia de utilizar criterios estrictos para indicar la transfusión; esta práctica produce resultados similares a los obtenidos con la administración de eritropoyetina¹⁶. Una debilidad importante de este ensayo clínico radica en el hecho de que los pacientes de control fueron reclutados en una época diferente a la de los pacientes que se intervinieron, no obstante, los grupos fueron comparables en todas las características, excepto en el valor del índice de Apgar. Otro problema fue no haber realizado una evaluación del porcentaje de reticulocitos en el grupo control a la sexta semana, que podría haber sido otro parámetro de comparación. A pesar de esto, los autores creemos que los resultados son válidos, pues no detectamos sesgos, sin embargo, ellos deben ser asumidos con prudencia, sobre todo cuando se trate de otras dosis del medicamento, de utilizaciones diferentes del mismo o de poblaciones diferentes a recién nacidos prematuros.

REFERENCIAS

1. Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH, Dallman PR. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to "available oxygen" in anaemia of prematurity. *J Pediatr* 1984; 105: 793-798
2. Stockman JA III, Graeber JE, Clark DA, Mc Clellank, Garcia JF, Kavey REW. Anaemia of prematurity determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr* 1984; 105: 786-792
3. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 399-404
4. Shannon KM. Anaemia of prematurity: progress and prospects. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 14-20
5. Bechensensteen AG, Haja P, Halvorsen S, et al. Erythropoietin protein and iron supplementation and prevention of anaemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; 69: 19-23
6. Shannon KM, Naylor GS, Torkildson TC, et al. Circulating Erythroid progenitors in the anaemia of prematurity. *N Engl J Med* 1987; 317: 728-733
7. Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with the anaemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 767-772
8. Halperin DJ, Felix M, Wacker P, Lacourt G, Babel JF, Wyss M. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with anaemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 661-667
9. Carnrell V, Montini G, Da Riolo R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121: 98-102
10. Rolf M, Maier, Michael Obladen, Paul Scigalla, Otwin Linder Kamp, Gabriel Due, Gertrud Hieronimi, et al. For the European Multicenter Erythropoietin Beta (Recombinant Human Erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1173-1178
11. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, Cooper EJ, De Christopher PJ, Glenn GC, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusion: developed by the red blood cell administration practice guideline development task force of the College of American Pathologists. *Ach Pathol Lab Med* 1998 Feb; 122(2): 130-8
12. Bahar Arsf and Karademir Ferhan. Recombinant human erythropoietin therapy in low-birth-weight preterm infants: A prospective controlled study. *Paediatrics International* 2005; 47: 67-75
13. Ohls RK, Harwm J, Schibler KR, et al. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 Gr or less, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131: 661-5
14. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anaemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918-23
15. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusion in very low birth weight

preterm infants. Pediatrics 1995; 95:1-8
16. AR Franz, F Pohlandt. Red blood cell transfusion in very and extremely low birthweight infants under

restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary?. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 84: 796-7100