



# Disminución de transfusiones en prematuros con anemia tratados con Eritropoyetina

José Francisco López-Catzín,<sup>a</sup> Patricia Berenice Bolado-García,<sup>a</sup> Gonzalo de Jesús Gamboa-López,<sup>a</sup> Carolina Elizabeth Medina-Escobedo,<sup>a</sup> Leydi Rubí Cambranes-Catzim<sup>a</sup>

## Decreased transfusions in preterm infants with anemia treated with erythropoietin

**Background:** Treating anemia of prematurity is transfused red blood cells and the use of erythropoiesis-stimulating agents. The aim of this article is to determine the correlation between the number of blood transfusions and the use of recombinant human erythropoietin in preterm infants with anemia.

**Methods:** A correlation study was performed in 80 cases of patients with anemia treated with transfusions and erythropoietin, were randomized into two groups: one was treated with transfusions (T) and one with transfusions and erythropoietin (E). Demographic variables, hemoglobin and hematocrit at the beginning and end of treatment and number of transfusions received were measured. The correlation was obtained through Spearman Rho, considering  $p < 0.05$  as statistically significant.

**Results:** The total number of units transfused in each group was lower in group E, which received two units less than the T group ( $p < 0.05$ ). The average CE transfused in group E was  $4 \pm 1.2$  and  $7 \pm 1.2$  for the group T. For the group E the correlation between gestational age and number of transfusions was moderately negative (-0.348); birth weight and the number of packed red blood cells transfused were slightly negative (-0.239). T group for the negative correlation between the same variables moderate slight negative (-0.300) and (-0.109), respectively.

**Conclusions:** Erythropoietin reduces the number of blood transfusions in preterm infants with anemia. Its use does not preclude the transfusion, the patient remains exposed to the risk of communicable diseases in this way.

**L**a anemia del prematuro es el trastorno hematológico más frecuente en el recién nacido de muy bajo peso (menor de 1500 g) y del recién nacido con peso extremadamente bajo (menor de 1000 g).<sup>1</sup> Su incidencia está relacionada con la prematuridad y el bajo peso al nacimiento y se caracteriza por ser hipopregenerativa, cursar con reticulopenia y grados variables de hipoplasia eritroide en medula ósea y bajos niveles de eritropoyetina en plasma.<sup>2</sup> Entre las causas de la anemia hay varios factores, tales como la vida media reducida de los eritrocitos, la mayor sensibilidad de estos a la oxidación, el cambio de hemoglobina fetal a la hemoglobina adulta, la hemodilución debida a un rápido aumento de masa corporal por el crecimiento y bajos niveles de eritropoyetina en suero.<sup>2,3</sup> Luego del nacimiento, los niveles de hemoglobina (Hb) del prematuro sufren un descenso fisiológico más marcado y precoz que el que presenta un recién nacido de término. A las 8 semanas alcanza un nadir promedio de 9.4 g/dL (de 8.0-11.5 g/dL) en prematuros con peso entre 1500 y 2000 g.<sup>4</sup> Se han descrito valores de Hb tan bajos como 6-7 g/dL con ausencia de alteraciones clínicas.<sup>5</sup> Este descenso fisiológico de la Hb obedece principalmente a una respuesta reducida para generar eritropoyetina frente a la anemia.<sup>6,7</sup>

El tratamiento de la anemia incluye la transfusión de glóbulos rojos y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina recombinante humana (rHu-EPO).<sup>1</sup> La transfusión sanguínea tiene efecto inmediato en la corrección de la anemia del prematuro, principalmente en un paciente que requiere una reposición rápida del volumen eritrocitario en los primeros días de vida.<sup>8</sup> Se estima que 38 000 neonatos prematuros reciben anualmente más de 300 000 transfusiones, realizándose con base en los síntomas y signos de anemia, así como en la medición del hematocrito (Ht) y a criterios establecidos según cada institución.<sup>9</sup> Sin embargo, los riesgos de sensibilización inmunológica por la exposición a múltiples donantes y la transmisión de infecciones graves como hepatitis B, C, por citomegalovirus y por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son sus principales limitaciones.<sup>10,11</sup>

Desde comienzos de los años noventa, la administración de rHu-EPO se ha incorporado a las medidas de tratamiento para la anemia del prematuro.<sup>6,12</sup> Asher y Ohlsson,<sup>13</sup> en una revisión sistemática de Cochrane

### Keywords Palabras clave

Anemia	Anemia
Erythropoietin	Eritropoyetina
Blood transfusion	Transfusión sanguínea

<sup>a</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades CMN "Ignacio García Téllez", Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, México.

Comunicación con: Patricia Berenice Bolado-García

Teléfono: (999) 922-56-56, extensión 61677

Correo electrónico: patricia.bolado@imss.gob.mx

**Introducción:** el tratamiento de la anemia del prematuro consiste en la transfusión de glóbulos rojos y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. El objetivo de este trabajo es determinar la correlación entre el número de transfusiones sanguíneas y el uso de eritropoyetina recombinante humana en prematuros con anemia.

**Métodos:** se realizó un estudio de correlación en 80 expedientes de pacientes con anemia tratados con transfusiones y eritropoyetina, se aleatorizaron en dos grupos: uno fue tratado con transfusiones (T) y otro con transfusiones y eritropoyetina (E). Se midieron variables demográficas, hemoglobina y hematocrito al inicio y al final del tratamiento y número de transfusiones recibidas. La correlación se obtuvo por medio de la Rho de Spearman, considerándose una  $p < 0.05$  como significativamente estadística.

## Resumen

**Resultados:** el total de unidades transfundidas en cada grupo fue menor en el grupo E, que recibió dos unidades menos que el grupo T ( $p < 0.05$ ). El promedio de CE transfundidos en el grupo E fue  $4 \pm 1.2$  y de  $7 \pm 1.2$  para el grupo T. Para el grupo E la correlación entre edad gestacional y número de transfusiones fue negativa moderada (-0.348); el peso al nacimiento y el número de concentrados de eritrocitos transfundidos fue negativa leve (-0.239). Para el grupo T la correlación entre las mismas variables negativa moderada (-0.300) y negativa leve (-0.109).

**Conclusiones:** la eritropoyetina reduce el número de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros con anemia. Su uso no excluye la transfusión, el paciente continúa expuesto al riesgo de enfermedades transmisibles por esta vía.

de 2008, concluyeron que la administración de rHu-EPO redujo la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, el número de los concentrados y el volumen transfundido por paciente. Figueras Aloy *et al.*<sup>14</sup> en el 2010, concluyeron que los prematuros muy inmaduros y graves requirieron más extracciones sanguíneas y necesitaron más transfusiones; la administración de rHu-EPO disminuyó la necesidad de transfusiones hasta en un 40 %, con mayor impacto en prematuros con peso entre 1000 y 1249 g. Por lo tanto, de acuerdo con lo anterior, el uso de rHu-EPO es una opción terapéutica para el tratamiento de la anemia del prematuro; sin embargo, el verdadero impacto en la reducción de las transfusiones y la respuesta que produce no se conoce en nuestra unidad médica, por lo que el objetivo del presente trabajo fue determinar si el uso de la rHu-EPO disminuyó la necesidad de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros con anemia.

## Métodos

Previa aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud N° 3203, se realizó un estudio de correlación entre la administración de eritropoyetina y la disminución en el número de concentrados eritrocitarios transfundidos a niños prematuros con anemia tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad durante el año 2014. Se revisaron expedientes clínicos de todos los recién nacidos prematuros con anemia que ingresaron al servicio de neonatología menores de 34 semanas de gestación (SDG), con peso menor de 1500 g y que fueron transfundidos, con y sin administración de rHu-EPO. Se excluyeron los expedientes de recién nacidos prematuros con anemia por enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad a grupo o por causas hemorrágicas graves, malformaciones congénitas mayores,

hernia diafragmática, defectos de pared, defectos del sistema nervioso central o Hidrops fetal. Se eliminaron los expedientes de recién nacidos que fallecieron o que solicitaron su egreso voluntario.

Los pacientes con diagnóstico de anemia se trataron con rHu-EPO y/o con transfusiones con base en los criterios establecidos en la Guía de Práctica Clínica 2012 del IMSS para el tratamiento de la anemia del prematuro. De estos, se seleccionaron los 80 expedientes para el estudio y se asignaron aleatoriamente en dos grupos: uno fue tratado con transfusiones y el segundo fue tratado con rHu-EPO y transfusiones.

Las variables a estudiar fueron edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, hemoglobina y hematocrito al inicio y al final del tratamiento, duración del tratamiento con eritropoyetina en semanas y número de transfusiones recibidas. Los datos registrados se analizaron con el programa estadístico SPSS v20. Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas; para el análisis interrelacional se utilizó Rho Spearman considerándose una  $p < 0.05$  como significativamente estadística.

## Resultados

Se revisaron los expedientes de 80 recién nacidos prematuros del servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta especialidad, que cumplieron con los criterios de selección. Los sujetos se asignaron aleatoriamente en dos grupos para el registro de los datos. Un grupo fue tratado con transfusiones y se le llamó grupo T; otro grupo se trató con transfusiones y rHu-EPO y se le denominó grupo E.

En el grupo E el 50% fueron mujeres y el 50% fueron hombres. Del grupo T, el 47.5% fueron mujeres y 52.5% fueron hombres.

Los datos sobre edad, peso al nacimiento, Hb y Ht basales se presentan en el cuadro I.

**Cuadro I** Variables demográficas y hematológicas basales por grupo.

Variables	T*	E†
Edad en años	31 ( $\pm$ 1.90)	30.8 ( $\pm$ 1.92)
Peso al nacimiento en gramos	1154.15 ( $\pm$ 131.54)	1134.02 ( $\pm$ 140.19)
Hb basal en g/dL	12.74 ( $\pm$ 1.06)	12.94 ( $\pm$ 1.44)
Ht basal en %	36.52 ( $\pm$ 2.47)	39.45 ( $\pm$ 4.75)

Los datos se expresan en promedios ( $\pm$ DE)

\*T = Grupo tratado con transfusiones; E† = grupo tratado con eritropoyetina y transfusiones

En el grupo E, el promedio de Hb y el Ht en al finalizar la administración de sangre y de eritropoyetina fue de  $12.73 \pm 0.74$  y  $37.97 \pm 0.77$ , respectivamente. La correlación entre estos valores y la administración de eritropoyetina fue nula ( $p > 0.05$ ).

En el grupo T, la Hb y el Ht después del tratamiento fueron de  $12.41 \pm 0.72$  y  $37.85 \pm 0.97$ , respectivamente. Al correlacionar estos resultados con la cantidad de sangre transfundida, no hubo significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

La administración inicial de concentrados de eritrocitos (CE) en el grupo E fue de dos unidades; en el grupo T, se inició el tratamiento con un mínimo de cuatro unidades de CE. El total de unidades transfundidas en cada grupo fue menor en el grupo E, que recibió dos unidades menos que el grupo T (cuadro II). El promedio de CE transfundidos en el grupo E fue  $4 \pm 1.2$  y de  $7 \pm 1.2$  para el grupo T ( $p < 0.05$ ).

Al observar el comportamiento del hematocrito de los pacientes de ambos grupos, se encontró que en el grupo E, el Ht tuvo un descenso con respecto de su nivel inicial, y después se recuperó; en el grupo T, el hematocrito tuvo tendencia al ascenso desde el inicio hasta la conclusión del tratamiento (figura 1).

**Cuadro II** Número de concentrados eritrocitarios transfundido por grupo.

Unidades de concentrados de eritrocitos	T* n§ (%)	E† n (%)
2	0	2 (5)
3	0	5 (12.5)
4	2 (5)	13 (32.5)
5	4 (10)	10 (25)
6	10 (25)	8 (20)
7	13 (32.5)	2 (5)
8	8 (20)	0
9	3 (7.5)	0

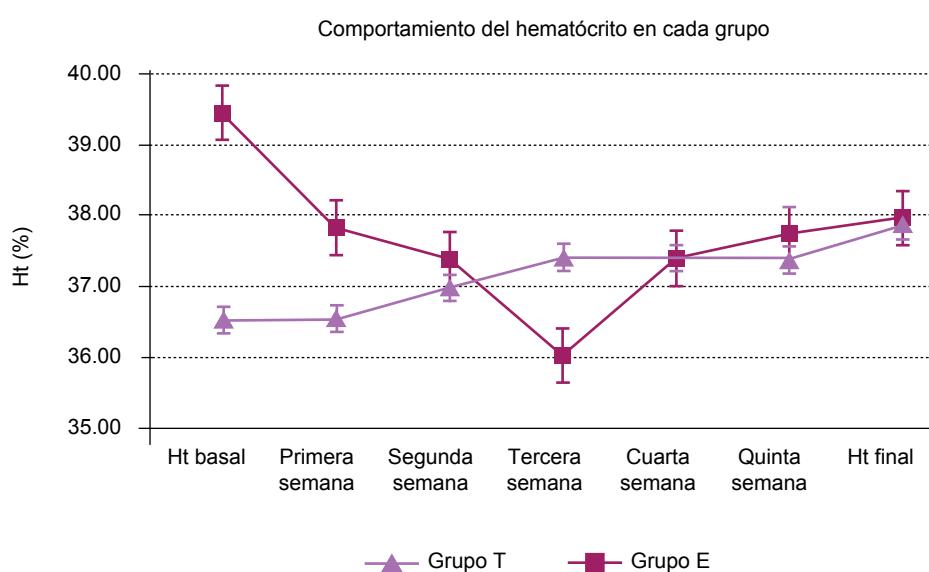
T\* = Grupo tratado con transfusiones; † = grupo tratado con eritropoyetina y transfusiones; § = número de sujetos

Las correlaciones entre edad gestacional, el peso al nacimiento y el número de unidades de concentrados de eritrocitos transfundidos fue negativa (-0.348 [moderada] y -0.239 [leve]) para el grupo E. Para el grupo T la correlación entre estas variables negativa (-0.300 [moderada] y -0.109 [leve]).

En cuanto al sexo, en el grupo tratado con transfusiones y eritropoyetina (grupo E), tuvo una correlación positiva leve cuando se le correlacionó con el número de CE (0.184); en el grupo que recibió transfusiones (grupo T), la correlación entre el sexo y el número de CE administrados fue positiva leve (0.292).

## Discusión

La anemia del recién nacido prematuro es una de las situaciones clínicas más frecuentes en los servicios de neonatología. Los neonatos prematuros constituyen un grupo vulnerable de pacientes que requieren transfusiones con mayor frecuencia. A menor edad gestacional y peso al nacimiento, mayor es la necesidad de reposición rápida de hematíes. Observamos que el grupo de prematuros con peso de 850-1430 g y edad gestacional < 34 semanas, fue el que necesitó mayor número de transfusiones y reunieron los criterios para ser tratados con rHu-EPO. Los estudios realizados por Guzman Cabañas *et al.*<sup>15</sup> y Sastre *et al.*<sup>16</sup> tuvieron hallazgos similares. Concluyeron que el peso al nacimiento y la edad gestacional son los principales factores predictivos relacionados con la necesidad de transfusión e inicio de tratamiento con rHu-EPO. Esto es debido a que, a menor edad gestacional y menor peso, la concentración de hematocrito y la caída fisiológica de la hemoglobina son mayores, representando un mayor riesgo para presentar anemia con manifestaciones clínicas. No encontramos una correlación entre el sexo y los niveles de hemoglobina basal al inicio del tratamiento. Hubo una correlación positiva leve con el número de transfusiones realizadas, siendo mayor en el grupo que fue tratado solo con transfusiones en donde la mayoría de los pacientes fueron hombres, esto hace pensar que los hombres pueden ser más



**Figura 1** Comportamiento del hematocrito en cada grupo

En esta figura se muestra cómo fue variando el hematocrito (Ht) desde el inicio hasta el final del tratamiento en cada grupo. En el grupo T que fue tratado sólo con transfusiones de concentrados eritrocitarios, se tuvo un Ht basal menor que en el grupo E, que fue tratado con eritropoyetina y transfusiones, debido probablemente a la diferencia de criterios clínicos y de laboratorio para el inicio de ambos tratamientos; una vez iniciado el tratamiento, la tendencia fue hacia el aumento de manera constante. El grupo E tuvo un descenso marcado después de iniciado el tratamiento, siendo más prominente en la tercera semana y recuperándose posteriormente, alcanzando niveles similares al grupo T.

susceptibles a necesitar reposición de sangre que las mujeres; sin embargo, no puede realizarse una conclusión de esta magnitud. De entrada existe el sesgo de que la proporción de hombres fue mayor, situación que pudo influir en un resultado estadístico diferente. Hacen falta estudios clínicos controlados en donde se compruebe o descarte si el sexo es realmente un factor determinante en la necesidad de mayor cantidad de transfusiones.

La indicación para la administración de rHu-EPO y las transfusiones se basó en la Guía de Práctica Clínica 2012 del IMSS para el tratamiento de la anemia del prematuro. La dosis administrada de rHu-EPO fue de 750 UI/kg dividida en 3 dosis de 250 UI, alternadas durante la semana (cada dos días) y con una duración de 5 semanas. A pesar del efecto conocido de la rHu-EPO sobre el incremento de las cifras de hemoglobina y hematocrito, en este estudio no se encontró un incremento significativo al final del tratamiento. Resultados similares fueron reportados en estudios como los de Sijo Yero *et al.*<sup>8</sup> y Maier *et al.*<sup>17</sup> Una explicación a este resultado es probable que sea la inmadurez del paciente, contribuyendo a la respuesta hematológica limitada a la rHu-EPO. Otras variables que pudieron influir sobre la respuesta no favorable a la rHu-EPO son la vida media corta del eritrocito fetal, el acelerado crecimiento corporal, los niveles bajos de eritropoyetina endógena, las patologías graves asociadas, la frecuencia y volumen de sangre extraída para análisis

bioquímicos. En cuanto al número de transfusiones, se redujo significativamente en los recién nacidos que recibieron rHu-EPO ( $p < 0.05$ ). A pesar de lo importante del hallazgo, la reducción máxima encontrada fue de 2 unidades de concentrados eritrocitarios. Maier *et al.*<sup>17</sup> en un estudio similar, demostraron una reducción del número de concentrados de hematíes transfundidos en los niños que se incluyeron en el estudio y que recibieron eritropoyetina. Datos similares fueron reportados por el grupo de Ohls *et al.*<sup>18</sup> en un estudio aleatorizado en prematuros de bajo peso en donde el grupo tratado con eritropoyetina recibió en promedio 0.2 concentrados eritrocitarios frente a 1.4 en el grupo control. Una de las limitantes de nuestro estudio fue no poder evaluar si esta reducción, en número de concentrados de eritrocitos, implicó también una reducción importante en el volumen exacto (medido en mL) de sangre administrado a los pacientes. Esto pone de manifiesto la necesidad de realizar futuros estudios que permitan obtener evidencia más objetiva del impacto del tratamiento de la rHu-EPO en la reducción de transfusión sanguínea, que apoye o descarte su eficacia en nuestra población neonatal.

## Conclusiones

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran que la terapia de aplicación de eritropoye-

tina reduce el número de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros con anemia; sin embargo, no encontramos un incremento significativo del hematocrito y hemoglobina al final del tratamiento. La reducción de concentrados transfundidos fue de dos, por lo que es necesario incrementar las investigaciones prospectivas, mediante protocolos experimentales que permitan evaluar de manera precisa la eficacia de la eritropoyetina en nuestra población neonatal, midiendo la cantidad exacta del volumen transfundido de concentrados de eritrocitos así como otras variables bio-

químicas de los eritrocitos, blastos en sangre periférica y los factores que favorecen o inhiben la eritropoyesis. El uso de la eritropoyetina no excluye la transfusión de sangre, por lo que, el paciente continua expuesto al riesgo de enfermedades transmisibles por esta vía.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Plaisant F. Evolution of neonatal transfusion practices: current recommendations. *Transfus Clin Biol.* 2011;18:262-8.
2. Halperin DS. Use of recombinant erythropoietin in treatment of the anemia of prematurity. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1991;13(3):351-63.
3. Phibbs RH. Potential for treatment of anemia of prematurity with recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Pediatr.* 1995; 7(2):140-5.
4. Strauss RG. Recombinant erythropoietin for the anemia of prematurity still a promise, not a panacea. *J. Pediatr.* 1997;131(5):653-5.
5. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1998;49:46-8.
6. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol.* 2009;33(1):29-34.
7. Sola A. ¿Qué sabemos en la actualidad de EPO para la anemia de la prematuridad? En: Diálogos en Neonatología: aprendiendo de las preguntas. Buenos Aires, Argentina: Edimed; 2009.
8. Sijó A, Saurez-Martínez G, Velázquez-Noda D, Méndez-Alarcón L, Alfonso-Dávila A, Vargas-Batista A, et al. Eficacia y seguridad de la Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. *Rev Cubana Pediatr.* 2013;85(2):202-12.
9. Manchón GJ, Natal-Pujol A, Coroleu LW, Zuasnábar CA, Badía-Barnusell J, Juncá-Piera J, et al. Estudio Multicéntrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. *An Esp Pediatr.* 1997; 46:587-92.
10. Niedderhauser C, Candotti D, Weingand T, Maier A, Tinguley C, Stolz M, et al. Reverse vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) infection from a transmission infected newborn to her mother. *J Hepatol.* 2012; 56:734-7.
11. Alarcón-Allen A, Baquero-Artigao F. Review and guidelines on the prevention diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(1): 52.e1-52.e13.
12. Reiter PD, Rosenberg AA, Valuck R, Novak K. Effect of short-term erythropoietin therapy in anemic premature infants. *J Perinatol.* 2005; 25(2):125-9.
13. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;9.
14. Figueras-Aloy F. Erythropoietin in neonates. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(6):301-4.
15. Guzman-Cabañas JM, De la Torre-Aguilar MJ, Toñé-Valera IM, Muñoz-Gomariz E, Ordoñez-Díaz MD, Párraga-Quiles MJ, et al. Factores de riesgo implicados en la necesidad de transfusión sanguínea en recién nacidos de muy bajo peso tratados con Eritropoyetina. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(6):340-6.
16. Sastre-Huerta E, Alonso-Álvarez B, Montero-Alonso R, Álvarez-Martín T, Barbadillo-Izquierdo F, Carpintero-Martín I, et al .Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad, Factores neonatales predictores de transfusiones. *An Esp Pediatr* 1998;49:49-54.
17. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(17):1173-8.
18. Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomised, placebo controlled trial. *J Pediatr.* 1995;126(3):421-6.