

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**

COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



**“USO DE ERITROPOYETINA TEMPRANA VERSUS TARDIA, PARA LA
REDUCCION DE TRANSFUSIONES SANGUINEAS EN PREMATUROS DE LA
UCIN, DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA 2010 - 2012”**

HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA “VALLE CEYLAN”

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA
PRESENTA:**

E. EN PED. OCTAVIO RAFAEL MANCILLA SANCHEZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

E. EN NEO. HUGO CESAR ESTEBAN MENDEZ

REVISORES DE TESIS

E. EN NEO. MARIA DEL CARMEN ARRIOLA VELASCO

E. EN NEO. RAUL ALEJANDRO RODRIGUEZ HERNANDEZ

E. EN NEO. HAYDEE SOLIS HERRERA

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2013

**“USO DE ERITROPOYETINA TEMPRANA VERSUS TARDIA, PARA LA
REDUCCION DE TRANSFUSIONES SANGUINEAS EN PREMATUROS, DE LA
UCIN DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA 2010 - 2012”**

3. INDICE

| | Página |
|--------------------------------------|--------|
| Portada | 1 |
| Título | 2 |
| Índice | 3 |
| Resumen | 4 |
| Marco teórico | 6 |
| Planteamiento del problema | 17 |
| Justificación | 18 |
| Objetivos | 19 |
| Metodología de la investigación | 20 |
| Universo de trabajo y muestra | 20 |
| Diseño del estudio | 20 |
| Criterios de Inclusión | 20 |
| Criterios de exclusión | 20 |
| Operacionalización de variables | 21 |
| Desarrollo del Proyecto | 23 |
| Límite de tiempo y espacio | 23 |
| Implicaciones éticas | 24 |
| Organización | 24 |
| Presupuesto y Financiamiento | 24 |
| Resultados | 25 |
| Gráficas de resultados | 27 |
| Tablas de resultados | 29 |
| Discusión | 32 |
| Conclusiones y Recomendaciones | 33 |
| Bibliografía | 34 |
| Anexos. Tablas de referencia | 35 |
| Anexos. Hoja de recolección de datos | 36 |

4. RESUMEN

ANTECEDENTES. Todos los recién nacidos cursan con una reducción en las células rojas sanguíneas en la etapa postnatal, sin embargo en los prematuros, la disminución postnatal esperada de hemoglobina, es más prolongada y grave que en los niños de término, lo cual incrementa el riesgo de infecciones, pobre incremento ponderal, retraso psicomotor y afectación del entorno familiar por larga estancia hospitalaria. La eritropoyetina recombinante humana se ha utilizado desde los años 90 con la finalidad de disminuir el número de transfusiones sanguíneas, debido a su actividad sobre células eritroides y la eritropoyesis.

OBJETIVO GENERAL. Conocer qué tipo de terapia de aplicación de eritropoyetina, temprana versus tardía, redujo en mayor proporción el número de transfusiones sanguíneas.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Es un estudio retrospectivo, analítico, observacional y longitudinal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Expedientes de recién nacidos con peso menor a 1500 gramos o edad gestacional menor a 32 semanas y que recibieron tratamiento con eritropoyetina.

RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS. Se revisaron un total de 168 expedientes, de los cuales solo **68** expedientes de recién nacidos cumplieron con los criterios de inclusión, clasificándose al total de pacientes en dos grupos: al grupo que recibió terapia de aplicación temprana de eritropoyetina, es decir antes de los 8 días de vida, se les incluyó en el grupo A y en el grupo B, se incluyeron a los pacientes a quienes se les administro eritropoyetina de manera tardía (después de los 8 días de vida), mediante análisis simple se determinó la frecuencia y desviación estándar de cifras de hemoglobina y hematocrito.

RESULTADOS. El comportamiento del promedio tanto de hemoglobina como de hematocrito en el grupo A descendió de 15.5 g/dl para la hemoglobina y 46.4% para el hematocrito hasta 10.1 g/dl y 30.9 % respectivamente. El promedio tanto de hemoglobina como de hematocrito en el grupo B descendió de 16.7 g/dl para la hemoglobina y 49.3 % para el hematocrito hasta 10.4 g/dl y 31.3 % respectivamente.

CONCLUSIONES. La evidencia existente hasta el momento es insuficiente para fundamentar que terapia de aplicación de eritropoyetina, temprana versus tardía, ofrece mayor beneficio para reducir el número de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros.

ABSTRACT

BACKGROUND All the babies they are studying with a reduction in red blood cells in postnatal stage, however in preterm infants, postnatal expected decrease of hemoglobin, is more prolonged and severe than in children of term, which increases the risk of infections, poor ponderal growth, psychomotor retardation and involvement of the family environment by long hospital stay. Recombinant human erythropoietin has been used since the early 1990s in order to reduce the number of blood transfusions, due to its activity on cell erythroid and erythropoiesis.

GENERAL OBJECTIVE Know what type of application of early versus late erythropoietin therapy reduced the number of blood transfusions in greater proportion.

DESIGN OF THE STUDY It is a retrospective, analytical, observational and longitudinal study.

INCLUSION CRITERIA Records of newborn infants with weight less than 1500 grams or less than 32 weeks gestational age and receiving treatment with erythropoietin.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS We reviewed a total of 168 records, of which only 68 records of infants met inclusion criteria, classifying all patients into two groups: the group that received early application of erythropoietin therapy, i.e. before 8 days of life, are included in Group A and Group B, included patients who was administered erythropoietin in way late (after 8 days of life), through simple analysis determined the frequency and deviation standard figures of hemoglobin and hematocrit.

RESULTS Behavior of average both hemoglobin and hematocrit in the A group descended from 15.5 g/dl for hemoglobin and 46.4% for hematocrit up to 10.1 g/dl and 30.9% respectively. Average both hemoglobin and hematocrit in the B group decreased from 16.7 g/dl for hemoglobin and 49.3% for hematocrit up to 10.4 g/dl and 31.3% respectively.

CONCLUSIONS The evidence so far is insufficient to substantiate that application of early versus late erythropoietin therapy offers greater benefit to reduce the number of blood transfusions in preterm infants.

4. MARCO TEORICO

La prematurez es la principal causa de mortalidad neonatal y morbilidad neurológica a corto y largo plazo, este problema de salud tiene un costo económico y social considerable para las familias y los gobiernos, su frecuencia varía entre 5 y 12% en los países desarrollados pero puede llegar a ser hasta 40% en las regiones más pobres.

Todos los recién nacidos cursan con una reducción en las células rojas sanguíneas durante las primeras semanas de vida, lo cual representa una adaptación fisiológica al ambiente extra uterino. Sin embargo, en los recién nacidos prematuros, la disminución postnatal esperada de la hemoglobina, es más prolongada y grave que en los niños de término y pueden llegar a estar profundamente anémicos, incrementando el riesgo de infecciones, pobre incremento ponderal, retraso psicomotor y afectación del entorno familiar por larga estancia hospitalaria, apneas y muerte súbita. (5)

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 1000 gramos (Comité de Estudios Feto neonatales 2000). Los adelantos médicos y las estrategias terapéuticas, se han desarrollado para el tratamiento de la anemia del prematuro individualizando el manejo para cada paciente, utilizando la transfusión de concentrados eritrocitarios bajo criterios internacionales, administración de hierro, ácido fólico y vitaminas ACD y como una alternativa la aplicación de eritropoyetina. (5)

La **anemia neonatal** de naturaleza multifactorial es común en los recién nacidos prematuros menores de 32 a 34 semanas de edad gestacional que ingresan a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, a pesar de que se presenta con frecuencia es evidente que existe variabilidad en el momento de tomar las decisiones sobre las medidas más apropiadas para su manejo. Las consecuencias de la anemia están bien establecidas por lo que es de vital interés conocer y comprender los factores que contribuyen a la anemia en la vida posnatal para de esta forma elegir el tratamiento más apropiado, sin embargo como en la mayoría de las enfermedades, la prevención es el método más eficaz que cualquier tratamiento en las diferentes patologías que originan la anemia. (1)

En base a lo anterior se puede definir a la **anemia del prematuro** como la disminución paulatina y constante de los valores de hemoglobina, hematocrito y recuento de reticulocitos, que se presenta a partir de la segunda semana de vida extrauterina, se caracteriza por ser normocítica, normocrómica e hiporegenerativa.

El mecanismo involucrado es la persistente falta de una producción adecuada de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia tisular. Ver tablas 1 y 2 ⁽⁵⁾

La anemia del prematuro se puede clasificar en:

Anemia Precoz: la cual es más común en las primeras dos semanas de vida y su causa principal es la extracción de sangre para estudios de laboratorio.

Anemia Tardía: se observa a partir de la 2^a – 3^a semanas de vida, teniendo como característica ser una anemia hiporregenerativa, normocítica, normocrómica, con disminución progresiva de la concentración de hemoglobina y el recuento reticulocitario. El mecanismo por el cual se produce esta anemia, es por la falta de una producción adecuada de eritropoyetina (EPO) en respuesta a la hipoxia tisular.

Existen otros factores que pueden llevar al desarrollo de anemia, por ejemplo:

- El número de transfusiones previas, ya que disminuyen la cantidad de hemoglobina fetal (HbF), la cual es reemplazada por la hemoglobina adulta (HbA), lo que conlleva a una mayor entrega de oxígeno a los tejidos y una disminución del estímulo hematopoyético para corregir la anemia.
- El menor porcentaje de hematocrito con el cual nace la mayoría de los recién nacidos prematuros. ⁽³⁾
- Volumen extraído. Los recién nacidos con peso menor a 1000 gramos pueden presentar pérdidas sanguíneas mayores secundario a la extracción de sangre para pruebas de laboratorio, en sitios en donde se utilizan micro muestras el volumen extraído es de aproximadamente 50 – 100 micro litros, con lo cual se logra disminuir las pérdidas sanguíneas en un 25%, sin embargo aun con la utilización de este método, la toma de muestras sigue siendo alta, por lo cual la exposición al recién nacido a la presencia de anemia continua siendo alto. Aproximadamente el 90% de los recién nacidos con peso menor a 1000 gramos se transfunden por lo menos una vez en las unidades de cuidados intensivos neonatales, tomando en cuenta valores elevados de hematocrito y cuyo punto de corte en etapas tempranas es con un hematocrito por debajo del 40%. ⁽¹⁾
- Descenso de la concentración de hemoglobina por disminución en la producción de masa eritrocitaria y dilución de la misma por una rápida velocidad de crecimiento. ⁽³⁾

El mantenimiento de una masa adecuada de glóbulos rojos es vital tanto en la vida fetal como en el periodo postnatal, ya que en el feto y en el neonato anémico la disminución de los sitios de unión del oxígeno impide la oxigenación tisular eficiente aun presentando una saturación completa de hemoglobina.

El contenido total de oxígeno en sangre (es decir la suma del O₂ disuelto en plasma y el que está ligado a la hemoglobina) va a depender tanto de la presión parcial de oxígeno (PaO₂), como la cantidad de hemoglobina disponible, ya que se sabe que el oxígeno de la hemoglobina aporta a los tejidos 1.34 ml de oxígeno ligado por gramo, superando al que se encuentra disuelto en el plasma que es de 0.3 ml/ml (3 – 18 mU/ml). La sangre fetal con índices de PaO₂ de entre 25 – 28 mmHg, lleva saturaciones de oxígeno de 65 a 75%. (4)

Cuando existe disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, por ejemplo en la reducción del número de hematíes, entran en actividad mecanismos compensadores, como la redistribución del volumen minuto cardíaco hacia órganos vitales tales como corazón, cerebro, glándulas suprarrenales, dando como resultado la presencia de signos clínicos sugestivos de anemia, por ejemplo, incremento de la dificultad respiratoria, apneas, letargia, bradicardia o taquicardia, intolerancia a la vía oral, déficit del crecimiento ponderal y elevada concentración de lactato en sangre. (4)

Existen otras causas de anemia que, se observan con menor frecuencia, como las de origen genético o trastornos hereditarios, en las cuales su mecanismo fisiopatológico se debe al acortamiento de la vida media del glóbulo rojo, por ejemplo, la anemia de células anulares (sicklecell) o por daños en la producción de hemoglobina con en la alfa talasemia y beta talasemia.

La **eritropoyesis** comienza en la vida fetal alrededor del día 14 de gestación, hasta el segundo trimestre se lleva a cabo exclusivamente por el hígado, luego aumenta la producción en la médula ósea de manera progresiva, hasta ser el órgano definitivo al final del embarazo. En la actualidad se cree que después del nacimiento la eritropoyesis se desvía al riñón, especialmente en las células del intersticio peritubular. La baja concentración de eritropoyetina frente a la disminución de la concentración de hemoglobina (hipoxia tisular) podría deberse a la escasa respuesta del sensor hepático y también se postula inmadurez de las células peritubulares renales ante esta situación. (3)

La eritropoyetina es el regulador más importante de la proliferación de progenitores comprometidos CFU –E (Unidades Formadoras de Colonias de Eritrocitos) y su progenie inmediata. La eritropoyesis está controlada por un sistema de retroalimentación que responde altamente a los cambios en el aporte de oxígeno detectados por un sensor renal, a fin de modular la secreción de eritropoyetina. (13)

El mecanismo sensor a nivel molecular, se lleva a cabo a través del Factor Inducible por Hipoxia (hipoxia – inducible factor, HIF 1), el cual es un factor de transcripción heterodimérico (HIF -1 alfa y HIF – 1 beta) que aumenta la expresión de múltiples genes inducibles por hipoxia, como el factor de crecimiento endotelial vascular y la eritropoyetina. HIF – 1 alfa es lábil debido a su prolihidroxilación y poliubiquitinación y degradación subsecuentes, ayudados por la proteína de von Hippel – Lindau (VHL). Durante estados de hipoxia, la prolihidroxilasa es inactiva y permite la acumulación de HIF 1 alfa y la activación de la expresión de eritropoyetina que, a su vez, estimula una expansión rápida de progenitores eritroides. (13)

La **Eritropoyetina Recombinante Humana (rh – EPO)** se comenzó a utilizar en el tratamiento profiláctico de la anemia del prematuro aproximadamente en los años 90s, es una glicoproteína biológicamente activa codificada en el cromosoma 7, está formada por 165 aminoácidos con un Peso Molecular de aproximadamente 34, 000 Dalton, tiene una porción proteica de 18, 000 Dalton y un punto isoeléctrico entre 3.5 y 5.5, lo que lo hace una glicoproteína ácida. (4)

Después de secretarse, la eritropoyetina se une a un receptor en la superficie de progenitores eritroides comprometidos en la médula y se internaliza; cuando hay anemia o hipoxemia, la síntesis aumenta hasta 100 veces o más, incrementando los valores séricos de eritropoyetina y se estimula de manera notable la supervivencia, proliferación y maduración de la célula progenitora en la médula. (13)

La célula madre pluripotencial es la originaria de las líneas eritroides, granulocítica y trombocítica.

Las células madre en estado intermedio son:

CFU – GEMM:

Unidad Formadora de Colonias de Granulocitos, Monocitos, Megacariocitos.

BFU – E :

Unidad Formadora de Colonias Eritrocitarias Precoces

CFU – E:

Unidad Formadora de Colonias Tardías

La eritropoyetina no solo actúa en la diferenciación de las células madre eritroides, sino también en los diferentes estadios eritroblásticos, produciendo un incremento en la producción de hemoglobina a la vez que reduce el tiempo de maduración eritroblástica, con el mismo efecto sobre los reticulocitos, aumentando la liberación de estas células hacia el torrente sanguíneo. (4)

La eritropoyetina inhibe la apoptosis en las células vasculares y las neuronas, regula la angiogénesis, al igual que las células endoteliales sobre el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). (2)

En la bibliografía se encuentran otros posibles efectos benéficos de la eritropoyetina, por ejemplo la que se encuentra presente en el líquido amniótico, leche y calostro, juega un papel importante en el desarrollo del tracto gastrointestinal. Las concentraciones en la leche aumentan proporcionalmente a la duración de la tetada al ser secretada activamente por el epitelio de los conductos mamarios. Resiste la digestión y puede favorecer la absorción intestinal del hierro. La utilización de eritropoyetina puede reducir la incidencia de enterocolitis necrosante (de 10.8 a 4.6%); también interviene en el desarrollo de las células endoteliales del corazón. (2)

El uso precoz de Eritropoyetina Recombinante Humana, está indicado en Recién Nacidos Prematuros, desde la semana 29 de gestación y con un peso mínimo de 1000 gramos, según lo que se ha reportado en la mayoría de las publicaciones internacionales, planteándose el inicio del tratamiento a partir el día 7 de vida. (4)

No se ha llegado a consensuar un protocolo respecto a la utilización de eritropoyetina, la Asociación Española de Pediatría señala que las indicaciones actuales de tratamiento son cada vez más restrictivas, se limitaría a los prematuros con peso al nacer menor de 1000 gramos o entre 1000 a 1250 gramos, en asociación con algunos factores de riesgo para la transfusión. (5)

La limitante para el inicio precoz del tratamiento no es la eritropoyetina, sino el agregado necesario para lograr una buena respuesta, como lo es, el uso de hierro y ácido fólico, de los cuales se requiere una adecuada tolerancia de la vía oral, ya que en diversas enfermedades y el estado clínico del recién nacido y más aún el del recién nacido prematuro, se requiere de ayuno incluso hasta por tiempos prolongados, lo que retrasa el inicio oportuno del tratamiento. En algunas instituciones el uso de eritropoyetina se indica a manera de recuperar a pacientes

con anemia, previo a la realización de estudios de laboratorio, tomando en cuenta un hematocrito inferior al 25% y una cuenta de reticulocitos menor a 1%. (4)

El protocolo para la administración de eritropoyetina + Fe más aceptado en la actualidad es: inicio de la EPO a los 3 – 7 días de vida; dosis de 250 UI/kg 3 veces por semana por vía subcutánea; inicio del hierro 3 a 7 días después de haber iniciado la eritropoyetina, por vía oral con dosis de 2 a 12 mg/kg/día de hierro elemental (promedio 8 mg); la duración del tratamiento a base de Eritropoyetina y hierro es de aproximadamente 4 – 6 semanas, dependiendo de la edad gestacional. Si se cuenta con el recurso, el control del balance de hierro será estricto, debiéndose mantener valores de ferritina > 100 ng/ml o índices de saturación de transferrina > 16%. (2)

INDICACIONES PARA EL USO DE ERITROPOYETINA

1. Recién Nacido Prematuro con peso al nacer menor de 1000 gramos.
2. Recién Nacido Prematuro con peso al nacer entre 1000 gramos y 1250 gramos con cualquiera de los siguientes factores:
 - Necesidad de asistencia ventilatoria (CPAP o Ventilación Mecánica) previa o actual durante más de 48 horas y hematocrito al nacer menor a 46%
 - Necesidad de asistencia ventilatoria (CPAP o Ventilación mecánica) previa o actual y extracción sanguínea mayor a 9 ml dentro de las primeras 48 horas de vida
 - Antecedente de transfusión sanguínea en las primeras 48 horas de vida.

La eritropoyetina solo deberá administrarse si se puede ofrecer hierro por vía oral o si se tiene el antecedente que el paciente recibió por lo menos una transfusión de concentrado eritrocitario. Si no tolera la vía oral o no ha recibido transfusiones (que son garantía de que existe reserva de hierro), el paciente se mantendrá en vigilancia y la eritropoyetina se indicara hasta el momento en que cumpla cualquiera de estas dos condiciones. (5)

Otras medidas profilácticas de la anemia de la prematuridad son: favorecer la transfusión placentaria esperando 30 – 60 segundos en seccionar el cordón, o inclusive proceder a la expresión del cordón umbilical en el sentido del recién nacido antes de su pinzamiento; autotransfusiones con sangre del propio cordón que se fracciona y conserva; reducir las extracciones de sangre para exámenes complementarios; reducir las indicaciones de transfusiones de sangre; reducir el número de donantes al fraccionar las bolsas de concentrado de hematíes, un aporte nutritivo correcto, suplementos proteicos en la dieta. (2)

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PREVENTIVOS

ESQUEMA DE APLICACIÓN TEMPRANA

Inicio de tratamiento: primera semana de vida, hasta el día 7 de vida,

Paciente: peso menor a 1000 gramos al nacer,

Dosis: dosis lenta de 200 UI/kg/día durante 14 días, para luego continuar con 250 UI/kg/día en 3 dosis semanales por 6 semanas.

Vía de administración: Intravenosa o subcutánea

ESQUEMA DE APLICACIÓN TARDIA

Inicio del tratamiento: 8° a 14° día de vida, evaluando la gravedad de la patología del paciente: Enfermedad de Membrana Hialina, sepsis, Enterocolitis Necrotizante, Incompatibilidad a RH, Etcétera.

Paciente: peso entre 1000 a 1500 gramos al nacimiento

Dosis: 250 UI/kg/día, tres veces por semana durante 6 semanas, con un mínimo de 4 semanas

Vía de administración: Subcutánea

En pacientes de más de 1500 gramos al nacer se sugiere evaluar situaciones particulares, de acuerdo al estado clínico del paciente y según criterio médico. (4)

Desde 1990, se ha observado en más de 50 estudios clínicos, que el uso de eritropoyetina recombinante humana (rh – EPO) en recién nacidos pretérmino disminuye el número de transfusiones sanguíneas y el volumen de transfusiones. Se ha visto también que existen diferencias en cuanto al tiempo de inicio de la terapia, temprana o tardía, el número de dosis, las dosis utilizadas, la duración de la terapia, los intervalos y vía de administración. (1)

En cuanto al costo de la Eritropoyetina B de origen ADN recombinante humana de 50 000 UI (polvo liofilizado), para administración intravenosa o subcutánea, frasco vial con ampolla de 10 ml fabricada por ROCHE, tiene un costo aproximado de \$483.88. (1)

La eritropoyetina utilizada en este hospital es la: Eritropoyetina Humana Recombinante, EXENTIN – A, con presentación de 2000 UI/ml, de administración Intravenosa o Subcutánea. Clave 5332 del Sector Salud.

La eritropoyetina humana recombinante (epoyetina alfa) se produce mediante ingeniería utilizando células de ovario de criceto chino. Cuando se inyecta por vía intravenosa la epoyetina alfa se depura del plasma con una semivida de 4 a 8 horas, con lo cual es suficiente para sostener el efecto en los progenitores medulares y solo es necesario administrarla tres veces a la semana. (13)

En recién nacidos prematuros con edad gestacional menor de 30 semanas o con un peso menor a 1000 gramos ha dado resultado la administración de dosis de 250 UI por kilogramo por dosis 3 veces a la semana durante por lo menos 4 a 6 semanas. (1)

Respecto al beneficio, los bajos niveles de eritropoyetina en los recién nacidos prematuros, justifican su utilización para disminuir y tratar la anemia, especialmente en los prematuros ya que su respuesta deficiente a la anemia y a la cantidad de sangre que se extrae para la realización de pruebas, sobre todo en pacientes muy graves. (1)

Se tienen dos modalidades de administración de eritropoyetina, una es la administración temprana (< 8 días) y la administración tardía (> 8 días), ambas reducen el uso de una o más transfusiones de eritrocitos, el volumen de eritrocitos transfundidos y el número de donantes a los que está expuesto el neonato. La importancia clínica de los resultados para las dos modalidades de administración de eritropoyetina consiste en disminuir o limitar la transfusión a menos de 1 por neonato y administrar un volumen menor a 7 ml por kilogramo de eritrocitos transfundidos. (1)

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios notificados del tratamiento con eritropoyetina son escasos, detectándose la presencia eventual de neutropenias o trombocitosis. En prematuros menores de 1000 gramos es posible la aparición de múltiples y pequeños hemangiomas por el efecto angiogénico de la eritropoyetina.

Recientemente se ha descrito que la eritropoyetina favorece la retinopatía del prematuro (ROP), considerando algunos factores de riesgo implicados en el desarrollo de la retinopatía como la edad gestacional o el peso al nacer, la administración de oxígeno de manera excesiva o con fluctuaciones de la PaO₂, la sepsis o síndrome inflamatorio perinatal, un elevado número de transfusiones

sanguíneas, las apneas con bradicardia y la presencia de episodios de hipercarbia e hipocarbia. (2)

En un estudio de casos y controles reciente elaborado por Sah et al con 85 recién nacidos menores de 1500 gramos, no se encontró relación entre la eritropoyetina administrada a las dosis habituales y la aparición o gravedad de la retinopatía del prematuro. (2)

Otros efectos adversos frecuentes son Hipertensión, asociado al incremento de la viscosidad en la sangre y por aumento del hematocrito.

Escalofríos y malestares asociados a hipertermia, en la administración intravenosa, los cuales cedieron a la administración de antipiréticos.

En pacientes con afectación renal se ha asociado incremento del potasio y la creatinina. (4)

El tratamiento con Eritropoyetina en recién nacidos prematuros provoca una buena respuesta eritropoyética la cual se puede demostrar con el incremento de reticulocitos y el hematocrito, sin embargo para tal efecto se requiere la administración concomitante con hierro ya que durante la administración de eritropoyetina hay aumento en el consumo de hierro, lo cual se puede observar cuando disminuyen los valores de ferritina.

Dentro de las principales funciones del **hierro**, están las de transportar del oxígeno, la respiración celular, la mielinización, producción de neurotransmisores y proliferación celular. (1)

El **hierro** se absorbe principalmente en el duodeno y primera porción de yeyuno, es transportado en el plasma asociado a una beta – glicoproteína llamada transferrina, la cual posee dos sitios de fijación por molécula, es sintetizada en el hígado y su producción incrementa cuando existe deficiencia de hierro, tiene además, la propiedad de identificar receptores específicos de membranas de forma que el complejo hierro – transferrina interactúa con estos receptores para poder penetrar a la célula. Ahí se libera el hierro que permanece en la célula, mientras que la transferrina es devuelta; el 80% del hierro plasmático será utilizado por el sistema eritrocitario; la vida media del eritrocito es de aproximadamente 120 días, posteriormente son catabolizados por el sistema retículo – endotelial, en donde parte del hierro pasa al plasma y la otra se deposita. La cantidad total de hierro unido a la transferrina es de 4 mg. (4)

Las necesidades diarias de hierro son en el recién nacido de aproximadamente 67 microgramos por kilogramo de peso y en el niño de 22 microgramos por kilogramo; la dosis que se utiliza en el tratamiento junto con la eritropoyetina es de 6 mg/kg/día de hierro elemental por vía oral. (4)

El déficit de Hierro, cuyos depósitos de por sí son escasos en el prematuro, imposibilita la correcta fabricación de hemoglobina, por lo cual, para mantener valores adecuados de ferritina y transferrina se requiere que la eritropoyetina se administre con hierro para lograr los objetivos fundamentales y éxito en la terapéutica con eritropoyetina. (2)

En los años 90, Shannon y colaboradores establecieron la práctica restrictiva para la transfusión de glóbulos rojos en recién nacidos prematuros, en la actualidad se utilizan los criterios de New Haven tomando en cuenta los siguientes parámetros:

CRITERIOS CONSERVADORES DE NEW HAVEN 2006 PARA TRANSFUSION DE CONCENTRADO ERITROCITARIO EN NEONATOS DE MUY BAJO PESO

1. Neonatos que requieren ventilación significativa: $PMVA > 8$ cm H₂O y $FiO_2 > 0.40$, se transfunden con Hematocrito $< 35\%$ (hemoglobina < 11 g/dl)
2. Neonatos que requieren ventilación mínima, se refiere a ventilación con Presión Positiva Intermitente o Presión Positiva Continua de la Vía Aérea con presión igual o mayor a 6 cm H₂O, $FiO_2 > 0.40$, se transfunden con hematocrito de 30% y hemoglobina < 10 g/dl.
3. Para los neonatos con suplemento de Oxígeno pero que no necesitan asistencia a la ventilación, se transfunden con hematocrito $< 25\%$ y hemoglobina < 8 g/dl, si cumple con una o más de las siguientes condiciones:
 - a) Taquicardia > 180 por minuto o taquipnea con frecuencia respiratoria > 80 por minuto, por lo menos más de 24 horas.
 - b) Aumento de los requerimientos de oxígeno en las 48 horas previas definido como:
 - Incremento en 4 veces al valor inicial del flujo (por ejemplo de 0.25 litros por minuto a 1 litro por minuto.
 - Incremento en la Presión Positiva Continua Nasal (CPAP) del 20% o más, en las 48 horas previas (por ejemplo de 5 a 6 cm de H₂O)
 - Incremento de oxígeno 10% o más en escafandra cefálica, CPAP nasal.
 - c) Otras condiciones generales:
 - Ganancia de peso menor de 10 gramos por kilogramo por día, en los 4 días previos si recibe 100 Kcal/día o más.
 - Episodios múltiples de apnea o bradicardia > 10 episodios en 24 horas, o 2 o más episodios que requieran de bolsa y máscara en 24 horas, bajo tratamiento con metilxantinas
 - Necesidad de cirugía.

4. Para los neonatos asintomáticos, transfundir si el hematocrito es de 20% o menor (hemoglobina < 7g/dl y cuenta de reticulocitos absolutos < 100, 00 células/microlitro (<2%). (2)

5.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál de los esquemas terapéuticos, temprano o tardío, de aplicación de eritropoyetina, es mejor para reducir el número de transfusiones sanguíneas cuando se aplica en el recién nacido prematuro?

6. JUSTIFICACION

Las evidencias clínicas han demostrado que la aplicación de eritropoyetina es efectiva para prevenir las transfusiones múltiples en recién nacidos menores de 1500 gramos o edad gestacional menor a 32 semanas, sin embargo, la cuestión más importante respecto a su empleo es determinar el momento óptimo para su aplicación.

El impacto que tiene la disminución de transfusiones múltiples, visto desde varias perspectivas, podrían ser, en primer lugar que disminuye el riesgo al que se expone al recién nacido de anafilaxia debido a la exposición de antígenos de superficie de los eritrocitos de los donantes, disminuye además el riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico en el caso de que el paquete globular se administrará con más de 7 días de almacenamiento.

A nivel socioeconómico, disminuye la utilización de recursos, tanto humanos, como por ejemplo el personal de banco de sangre, para procesamiento de los paquetes globulares, como personal de enfermería que es quien administra y vigila la transfusión, así como materiales, ya que el solo hecho de transfundir sangre requiere de una bomba de administración de líquidos intravenosos, un equipo especial para bomba de transfusión y un acceso venoso extra, pues el paquete globular se administra de manera independiente a otros líquidos intravenosos.

Otra ventaja, aparte de disminuir el número de transfusiones múltiples, sería la reducción en el número de días cama que requiere un paciente durante su estancia, lo que nos beneficiaría de manera general ya que se lograría quizás un ahorro de recursos en todo el hospital.

7. OBJETIVO GENERAL

Conocer qué tipo de terapia de eritropoyetina temprana versus tardía redujo en mayor proporción el número de transfusiones sanguíneas.

7.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer que terapia de aplicación de eritropoyetina fue más usada.

Conocer la respuesta a la eritropoyetina en cifras de hemoglobina, y hematocrito.

Conocer los eventos adversos a la aplicación de eritropoyetina

Determinar el número de dosis totales de eritropoyetina en ambos grupos

Cuantificar el número de transfusiones sanguíneas en ambos grupos.

8. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, analítico, observacional y longitudinal.

8.2 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

Todos los expedientes de los recién nacidos con peso menor a 1500 gramos o edad gestacional menor a 32 semanas, que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital General de Tlalnepantla en el periodo de 2010 a 2012 y que recibieron tratamiento con eritropoyetina y transfusiones sanguíneas.

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de recién nacidos con peso menor a 1500 gramos o menor a 32 semanas de gestación, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Tlalnepantla en el periodo 2010 al 2012 y que recibieron tratamiento con eritropoyetina.

8.3.1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Recién nacidos con peso mayor a 1500 gramos

Edad gestacional mayor a 32 semanas

Recién nacidos prematuros con enfermedad hemolítica.

Expedientes de pacientes finados

Expedientes ausentes o incompletos

Pacientes sin tratamiento con eritropoyetina

8.4 INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

Hoja de recolección de datos

Ver anexos

8.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variable | Definición Conceptual | Definición operacional | Escala de Medición |
|----------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| <p>Eritropoyetina</p> | <p>La eritropoyetina es una glicoproteína biológicamente activa que estimula la eritropoyesis es producida por las células intersticiales peri tubulares renales, las cuales son las responsables de la maduración y proliferación de la línea de células eritroides.</p> <p>ESQUEMAS DE TRATAMIENTO</p> <p>APLICACIÓN TEMPRANA</p> <p>Paciente: peso menor a 1000 gramos al nacer, Inicio de tratamiento: primera semana de vida, Dosis: dosis lenta de 200 UI/kg/día durante 14 días, para luego continuar con 250 UI/kg/día en 3 dosis semanales por 6 semanas. Vía de administración: Intravenosa o subcutánea</p> <p>E. APLICACIÓN TARDIA</p> <p>Paciente: peso de 1000 a 1500 gr. al nacimiento Inicio del tratamiento: 10º a 14º día de vida, evaluando la gravedad de la patología del paciente: Enfermedad de Membrana Hialina, sepsis, Enterocolitis Necrotizante, Incompatibilidad a RH, Etcétera. Dosis: 250 UI/kg/día, tres veces por semana durante 6 semanas, con un mínimo de 4 semanas.</p> <p>Vía de administración: Subcutánea En pacientes de más de 1500 gramos al nacer se sugiere evaluar situaciones particulares, de acuerdo al estado clínico del paciente y según criterio médico. (4)</p> <p>La eritropoyetina utilizada en este hospital es la: Eritropoyetina Humana Recombinante, EXENTIN – A, con presentación de 2000 UI/ml, de administración Intravenosa o Subcutánea. Clave 5332 del Sector Salud.</p> | <p>Unidades Internacionales</p> <p>Aplicación Temprana: antes del día 8 de vida</p> <p>Aplicación Tardía: Después del día 8 de vida</p> <p>Total de dosis aplicadas</p> | <p>Variable Cualitativa</p> |
| <p>Biometría Hemática</p> | <p>El valor de la hemoglobina se relaciona inversamente con el peso y la edad gestacional, por lo cual puede llegar a ser de 8 gramos por decilitro en recién nacidos con peso al nacer de entre 1000 a 1500 gramos y de 7 gramos por decilitro en menores de 1000 gramos. (5)</p> | <p>Hemoglobina: gramos/decilitro</p> | <p>Variable Cuantitativa</p> |

| | | | |
|---------------------------------|---|--|----------------------------------|
| | | Hematocrito: porcentaje | |
| Anemia Neonatal Temprana | Se define como la concentración de Hemoglobina y Hematocrito por debajo de más de 2 desviaciones estándares (DS) de la media para la edad gestacional, según su etiología se subdivide en: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida Sanguínea aguda. 2. Aumento de la destrucción de eritrocitos. 3. Disminución de la producción de eritrocitos. (1) | RN 1000 a 1500 gramos = Hb< 8g/dl RN < 1000 gramos = Hb< 7g/dl | Variable Cuantitativa |
| Transfusión de sangre | Se define como la administración de glóbulos rojos en recién nacidos graves, tomando en cuenta los criterios de New Haven 2006. (1) | Número de Transfusiones | Variable Cuantitativa |
| Recién nacido prematuro | Es el que se produce hasta el final del último día de la semana 37 de gestación (259 días), a partir de la FUM. Inmaduro: 20 – 23.6 SDG; Pre término Extremo: 26 – 32 SDG; Prematuro: 32 – 36 SDG Termino: 37 – 42 SDG | CAPURRO BALLARD SEMANAS DE GESTACION | Variable cuantitativa |

8.6 DESARROLLO DEL PROYECTO

De acuerdo a la terapia de aplicación utilizada se organizaron dos grupos: el grupo A de aplicación temprana cuando se aplicó antes del día 8 de vida y el grupo B de aplicación tardía después del día 8 de vida.

En ambos grupos se estudió, género, peso, edad gestacional, las cifras de hemoglobina y hematocrito de las biometrías hemáticas que se tomaron durante su hospitalización; en la hoja de recolección de datos y tablas de resultados, el término “Toma 1” se refiere al resultado de hemoglobina y hematocrito que se obtuvo de la biometría hemática del recién nacido en sus primeras 24 horas de vida, “toma 5” es el resultado de la Biometría Hemática a su egreso, los resultados intermedios llamados Toma 2, 3 y 4 fueron resultados elegidos al azar.

También en ambos grupos se cuantificaron el total de dosis requeridas de eritropoyetina, número de transfusiones de paquete globular requeridas.

Se utilizaron programas de computación de apoyo como: Word, Excel, PowerPoint.

8.7 LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

Se revisaron los expedientes de ingresos a la UCIN en el periodo comprendido entre el 2010 y 2012.

9. IMPLICACIONES ETICAS

Debido a que se trató de un estudio retrospectivo en el que solo se revisaron expedientes clínicos no tiene implicaciones éticas, solo las emitidas en el consentimiento informado establecido por los artículos de la ley general de salud, la constitución política mexicana y la confidencialidad con preceptos bioéticos.

9.1 ORGANIZACIÓN

Se solicitó el apoyo al servicio de archivo clínico para el acceso a los expedientes clínicos para su revisión y clasificación de información, estadística y al servicio de neonatología para de manera concreta obtener el número de expediente clínico.

El comité de ética y al área de enseñanza del Hospital general de Tlalnepantla quienes a su fino criterio aprobaron la realización de esta tesis y sus resultados.

Al personal administrativo, académicos y catedráticos de la UAEM para registro, revisión y aprobación de tesis.

9.2 PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla

Servicios de estadística y de Neonatología

Recursos propios para la elaboración de tesis

10. RESULTADOS

Se revisaron un total de **184** expedientes de recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y peso menor a 1500 gramos, en el período 2010 al 2012, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales y del total se excluyeron: **116** por no cumplir con criterios de inclusión.

Solo **68** expedientes de recién nacidos cumplieron con los criterios de inclusión, clasificándose al total de pacientes en dos grupos: al grupo que recibió terapia de aplicación temprana de eritropoyetina, es decir antes de los 8 días de vida, se les incluyó en el grupo A y en el grupo B, se incluyeron a los pacientes a quienes se les administro eritropoyetina de manera tardía (después de los 8 días de vida), todos los datos se analizaron de la siguiente manera:

Para el **grupo A** el total de pacientes fue de $n = 21$, los cuales se distribuyeron por año siendo en el 2010, $n = 3$ (14.3%), en el 2011 el número fue de $n = 8$ (38.1%) y finalmente en el 2012 se reportó un total a $n = 10$ pacientes (47.5%) a quienes se les aplico eritropoyetina de manera temprana. Gráfica 1

Del total de pacientes del grupo A, 57.2 % ($n = 12$) corresponden a hombres y 42.8% ($n = 9$) corresponden a mujeres. Gráfica 2

El promedio de edad gestacional en este grupo fue de 31.9 con una desviación estándar de 2.4. Tabla 1

El comportamiento del promedio tanto de hemoglobina como de hematocrito en el grupo A descendió de 15.5 g/dl para la hemoglobina y 46.4% para el hematocrito hasta 10.1 g/dl y 30.9 % respectivamente. Tabla 2 y 3

Las dosis aplicadas de eritropoyetina en este grupo de edad tuvieron un promedio de 13.3 con una media de 11.5 dosis de eritropoyetina. La moda obtenida fue de 8. Tabla 4

El número de transfusiones sanguíneas requeridas por paciente, en promedio para el grupo A fue de 3.3 con una desviación estándar de 3.0. Tabla 5

El volumen de sangre transfundida en promedio para el grupo A fue de 65.5 mililitros por paciente, su desviación estándar fue de 5.9. Tabla 6

En el caso del **grupo B**, se analizaron 47 expedientes, de los cuales en 2010 el número de pacientes fue 17 (36.2%), en 2011 disminuyó a 16 (34%) y en el 2012 se reportaron 14 (29.8%). Figura 1

En cuanto al total de pacientes para el grupo B, 68% (n = 32) son hombres y 32 % (n =15) son mujeres. Figura 2

El promedio de edad gestacional en el grupo B fue muy similar al grupo A, ya que se reportó de 32 semanas de gestación con una desviación estándar de 2.0. Ver tabla 1

El promedio tanto de hemoglobina como de hematocrito en el grupo B descendió de 16.7 g/dl para la hemoglobina y 49.3 % para el hematocrito hasta 10.4 g/dl y 31.3 % respectivamente. Tabla 2 y 3

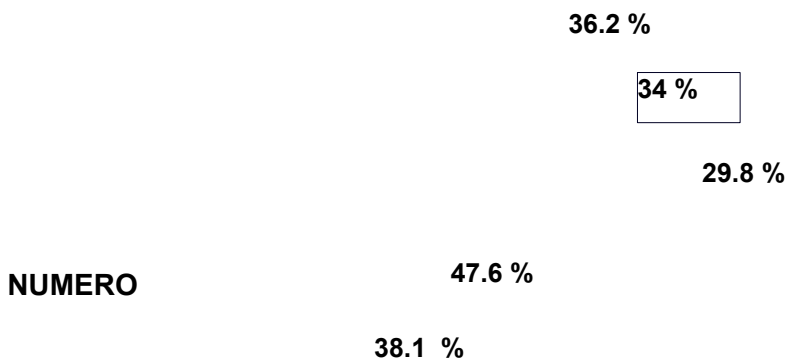
El número de dosis aplicadas de eritropoyetina en este grupo de estudio fue en promedio de 10 con una media de 8.1 dosis de eritropoyetina por paciente, con una moda de 7. Tabla 4

En cuanto al número de transfusiones sanguíneas requeridas por paciente para el grupo B el promedio fue de 2.7 transfusiones por paciente, con desviación estándar de 3.0, sin observarse diferencia estadística. Tabla 5

El promedio de volumen de sangre transfundida para el grupo B fue de 59.1 mililitros, con desviación estándar de 6.6. Tabla 6

11. GRAFICAS DE RESULTADOS

Gráfica 1. Número de pacientes y porcentaje de acuerdo a la terapia de aplicación temprana y tardía de Eritropoyetina utilizada por año.



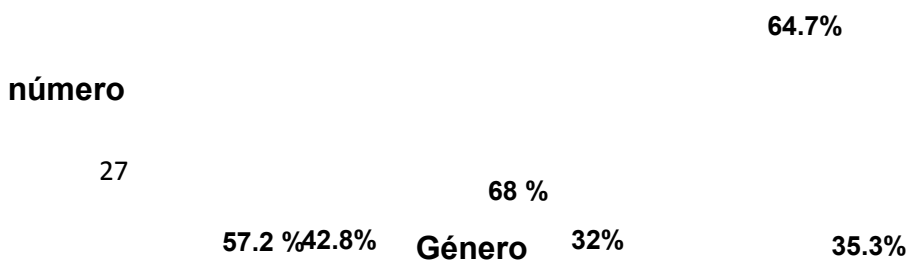
Fuente: archivo del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012

14.3 %

TIPO DE TERAPIA DE APLICACIÓN DE ERITROPOYETINA

Gráfica 2. Distribución porcentual y por número de pacientes de acuerdo al género y según la terapia de aplicación de eritropoyetina utilizada

Fuente: archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012



12. TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Promedio de Edad Gestacional en semanas para ambos grupos de aplicación de eritropoyetina.

| MEDICION | GRUPO A | GRUPO B |
|---------------------|---------|---------|
| PROMEDIO | 31.9 | 32 |
| MEDIA | 31.8 | 32 |
| MODA | 33 | 32 |
| RANGO | 28 - 37 | 28 - 36 |
| DESVIACION ESTANDAR | 2.4 | 2.0 |

Fuente: archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012

Tabla 2. Promedio y desviación estándar de las muestras de hemoglobina tomadas desde el ingreso hasta el egreso del paciente, tanto en el grupo A como en el grupo B.

| Medición | Toma 1 | | Toma 2 | | Toma 3 | | Toma 4 | | Toma 5 | |
|------------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
| | G. A | G. B | G. A | G. B | G. A | G. B | G. A | G. B | G. A | G. B |
| Promedio | 15.5 | 16.7 | 14.3 | 14.1 | 12.3 | 12.1 | 11.6 | 12.1 | 10.1 | 10.4 |
| Desv. Est. | 1.7 | 2.1 | 1.7 | 2.8 | 3.3 | 3.8 | 4.1 | 4.1 | 6.0 | 5.2 |

G. = grupo

Fuente: archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012

Tabla 3. Promedio y desviación estándar de las muestras de hematocrito tomadas desde el ingreso hasta el egreso del paciente, tanto en el grupo A como en el grupo B.

| Medición | Toma 1 | | Toma 2 | | Toma 3 | | Toma 4 | | Toma 5 | |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | G. A | G. B | G. A | G. B | G. A | G. B | G. A | G. B | G. A | G. B |
| Promedio | 46.4 | 49.3 | 42.7 | 41.9 | 36.9 | 35.8 | 35.4 | 36 | 30.9 | 31.3 |
| Desv. Est. | 5.5 | 6.5 | 5.2 | 8.7 | 9.9 | 11.6 | 12.4 | 13.5 | 18.5 | 15.6 |

G. = grupo

Fuente: archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012

Tabla 4. Número de dosis de eritropoyetina aplicadas por paciente en ambos grupos de estudio

| MEDICION | GRUPO A | GRUPO B |
|----------------------------|------------|------------|
| PROMEDIO | 13.3 | 10.0 |
| MEDIA | 11.5 | 8.1 |
| MODA | 8.0 | 7.0 |
| RANGO | 4 - 30 | 1 - 25 |
| DESVIACION ESTANDAR | 6.9 | 5.5 |

Fuente: archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012

Tabla 5. Numero de transfusiones requeridas por paciente según el grupo de aplicación de eritropoyetina

| Medición | Total Transfusiones | |
|----------|---------------------|---------|
| | Grupo A | Grupo B |
| Promedio | 3.3 | 2.7 |
| DE | 3.0 | 3.0 |

Fuente: archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012

Tabla 6. Volumen de sangre transfundida por paciente expresado en mililitros, tanto para el grupo A, como para el grupo B.

| MEDICION | GRUPO A | GRUPO B |
|---------------------|--------------|--------------|
| PROMEDIO | 65.5 | 59.1 |
| RANGO | 27.1 – 187.6 | 19.3 – 319.5 |
| DESVIACION ESTANDAR | 5.9 | 6.6 |

Fuente: archivo clínico del Hospital General de Tlalnepantla 2010 - 2012 **13**.

DISCUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos, no se observó diferencia con el uso de eritropoyetina temprana versus tardía como lo reportado en el artículo de revisión de la Cochrane de septiembre de 2012 por Ohlsson Arne y Aher Sanjay, ya que en su estudio se observó que existe una reducción significativa tanto en el volumen total como en el número de transfusiones de sangre por neonato. ⁽⁶⁾

La terapia de aplicación de eritropoyetina que se utilizó con mayor frecuencia, fue la aplicación tardía, esto es debido a que los criterios de aplicación, tanto temprana como tardía, aún no se encontraban bien establecidos; además de que las condiciones del paciente no permitían iniciar de manera temprana la aplicación de eritropoyetina, por lo cual, el tratamiento con eritropoyetina en su mayoría se inició de manera tardía

En este estudio las cifras de hemoglobina se lograron mantener en general en el percentil 25 (Tabla 2), sin lograr incrementar las cifras de hemoglobina hasta el percentil 50, clínicamente con pacientes en buenas condiciones, lo cual permitió el egreso a su domicilio.

Durante la revisión de expedientes no se reportaron eventos adversos asociados a la aplicación de eritropoyetina, sin embargo existe evidencia científica que ha demostrado la asociación de eritropoyetina y retinopatía del prematuro, el más reciente reportado **en 2012 por Ohlsson Arne y Aher Sanjay**. ⁽⁶⁾

El número de dosis máximas de aplicación de eritropoyetina es de 21, pero en nuestro estudio se reportaron dos pacientes, uno de cada grupo, en los cuales se sobrepasó la dosis, esto se debe a que la eritropoyetina se aplica los días lunes, miércoles y viernes y en la hoja de indicaciones sobre todo de fin de semana, se pierde la secuencia del registro de dosis aplicadas.

El total de transfusiones sanguíneas y de volumen transfundido, observadas en nuestro estudio sobrepasa el límite de 1 transfusión por paciente y un volumen máximo de transfusión de 7 ml/kg, establecido por la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Anemia del Prematuro. Evidencias y Recomendaciones: IMSS 540 – 12. CENETEC 2012. ⁽⁵⁾

14. CONCLUSIONES

La evidencia existente hasta el momento es insuficiente para fundamentar que terapia de aplicación de eritropoyetina, temprana versus tardía, ofrece mayor beneficio para reducir el número de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros, por lo que es necesario incrementar las investigaciones a futuro, mediante protocolos bien diseñados que permitan confirmar o refutar su utilidad, incluyendo estudios con seguimiento a corto y mediano plazo, no solo de los beneficios de la eritropoyetina, sino también de sus efectos adversos.

15. RECOMENDACIONES

Aplicar la eritropoyetina en base a criterios recientes y bien establecidos de aplicación de eritropoyetina.

Realizar mediciones no solo de hemoglobina y hematocrito, sino también de la cuenta de reticulocitos, para evaluar de manera integral la respuesta a la eritropoyetina.

Registrar de manera secuencial el número de dosis aplicadas de eritropoyetina, sobre todo en la hoja de indicaciones.

Capacitar al personal a cargo de la aplicación de eritropoyetina, internos, residentes, personal de enfermería sobre registro de eventos adversos.

En cuanto al número de transfusiones y volumen transfundido se deben aplicar también criterios estrictos, por ejemplo los de New Haven 2006 mencionados en este estudio, para evitar o por lo menos disminuir la cantidad de sangre que se transfunde por paciente.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Lemus – Varela María de Lourdes, Sola agosto, Golombek Sergio.: integrantes del IV consenso SIBEN y la experta de opinión: Sola – Visner Martha. Manual práctico para toma de decisiones en hematología neonatal. Consenso SIBEN 2010, Edimed – Ediciones Médicas SRL, Argentina 2011: 1– 15.
2. Figueras Aloy J. Eritropoyetina en Neonatología. Anales de Pediatría. Barcelona 2010; 73 (6): 301 – 304.
3. Azar Pedro. Anemia del Recién Nacido Prematuro. Recomendaciones Para el Tratamiento. Comité de Estudios Fetonatales. Arch. Argent. Pediatr. 2000; 98 (4): 247
4. Rojas Escalante Elio. Anemias del Recién Nacido. Guía Para el Uso de Eritropoyetina. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, 2001, 20 (3)
5. Secretaria de Salud. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Anemia del Prematuro. Evidencias y Recomendaciones: IMSS 540 – 12. CENETEC 2012.
6. Asher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusión in preterm and/or low birth wight infants (review). The Cochrane collaboration. Wiley publishers, 2012
7. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos en Neonatología. México 2009
8. Jasso Luis. Neonatología Práctica. Ed. Manual moderno, 7ª edición, México 2008.
9. A. Gleason Christine. Avery´s Diseases of the Newborn. Elsevier Saunders. Ninth edition. USA, 2012.
10. Hospital General de Culiacán. “Dr. Bernardo J. Gastelum. Manual de Neonatología. México 2008
11. Samuel C. et al, Hematologic Emergencies: Acute Anemia. Clinical Pediatric Emergency Medicine. Elsevier 2005
12. J. Martin Richard. *Fanaroff and Martin´s*. Neonatal – Perinatal Medicine, Diseases of the fetus and infant. Elsevier Saunders. 9th edition. USA 2011.

13. Laurence L. Brunton, et. Al. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. McGraw Hill, 11ª edición, México 2007. P. 1433 – 1438.
14. Baptista GH, Zamorano JC. Anemia del prematuro. Rev. Hematol. Mex. 2011; 12 (Supl. 1): S38 – S41
15. Del Pozo A. Transfusión en neonatología. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2009; 28 (2): 86 - 96

17. ANEXOS TABLAS DE REFERENCIA

Tabla 1. Niveles normales de hemoglobina en el recién nacido en base a edad gestacional y valores promedio de los índices eritrocitarios.

| Edad gestacional (semanas) | Hemoglobina gr/dl | Hematocrito % | Volumen Corpuscular Medio (fl) | Reticulocitos % |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|
| <23 | 12.0 +- 0.6 | 37.3 +- 2.3 | 129.6 +- 5 | 6.0 +_ 0.5 |
| 24 - 25 | 19.4 +- 1.5 | 63.0 +- 4.0 | 135 +- 1.0 | 6.0 +- 0.5 |
| 26 - 27 | 19.0 +- 2.5 | 62.0 +- 8.0 | 132 +- 14 | 9.6 +- 3.2 |
| 28 - 29 | 19.3 +- 1.8 | 60.0 +- 7.0 | 131 +- 14 | 7.5 +- 2.5 |
| 30 - 31 | 19.1 +- 2.2 | 60.0 +- 8 | 127 +- 13 | 5.8 +- 2.0 |
| 32 - 33 | 18.5 +- 2.0 | 60.0 +- 12 | 123 +- 16 | 5.0 +- 1.9 |
| 34 - 35 | 19.6 +- 2.1 | 61.0 +- 7 | 122 +- 10 | 3.9 +- 1.6 |
| 36 - 37 | 19.2 +- 1.7 | 64.0 +- 7 | 121 +- 12 | 4.2 +- 1.8 |
| > 37 | 19.4 +-1.3 | 59.8 +- 7 | 114+- 12 | 3.3 +- 1.4 |

Baptista GH, Zamorano JC. Anemia del prematuro. Rev. Hematol. Mex. 2011; 12 (supl. 1): 538 – 541.

Tabla 2. Distribución percentilar de los valores de Hemoglobina (gr/dl) en neonatos de término y prematuros.

| Percentil | Recién nacido de término | | | Recién nacido prematuro | |
|-----------|--------------------------|-------|---------|-------------------------|---------|
| | Al nacer | 1 mes | 2 meses | Al nacer | 75 días |
| 97 | 23.2 | 17.4 | 15 | 22.3 | 13.7 |
| 90 | 21.8 | 16.6 | 14 | 20.5 | 12.9 |
| 75 | 20.6 | 15 | 12.6 | 18.7 | 12 |

| | | | | | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 50 | 19.4 | 13.9 | 11.6 | 17.1 | 11.1 |
| 25 | 18.1 | 12.5 | 10.8 | 15.5 | 10.6 |
| 10 | 16.9 | 11.5 | 10.2 | 13.9 | 9.2 |
| 3 | 16.1 | 10.3 | 9.8 | 11.8 | 8.4 |

Baptista GH, Zamorano JC. Anemia del prematuro. RevHematoIMex 2011; 12 (supl 1): 538 – 541.

18. ANEXO. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS GRUPO A

| No | SEXO | Edad Gestacion | Peso | INICIO DE EPO | Hemoglobina (1) | Hematocrito (1) | Hemoglobina (2) | Hematocrito (2) | Hemoglobina (3) | Hematocrito (3) | Hemoglobina (4) | Hematocrito (4) | Hemoglobina (5) | Hematocrito (5) | No. Dosis EPO | Eventos adversos | Transfusiones Pre EPO | Transfusiones Post EPO | Total de Transfusiones | Total de volumen ml | Evento adverso | inicio de he |
|----|--------------|----------------|--------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------------|----------------|--------------|
| 8 | F | 31 | 1290 | 4 | 17.1 | 51.4 | 17.1 | 51.9 | 17.4 | 52.4 | 15.9 | 48.8 | 12.8 | 38.8 | 11 | NO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| 9 | F | 30 | 1030 | 7 | 14.8 | 46.1 | 16.5 | 50.2 | 12.9 | 38.5 | 13.6 | 44.3 | 9.2 | 27.5 | 21 | NO | 2 | 0 | 2 | 30 | NO | 57 |
| 10 | F | 33 | 1460 | 8 | 15.5 | 47 | 14.6 | 44.4 | 12.8 | 38.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | NO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| 11 | F | 33 | 1300 | 8 | 15.8 | 48.3 | 15.3 | 44 | 12.8 | 38.3 | 12.8 | 38.6 | 11.8 | 36 | 11 | NO | 1 | 1 | 2 | 38 | NO | 18 |
| 12 | F | 29 | 860 | 8 | 17.9 | 52.3 | 15.5 | 44.9 | 16.3 | 50.1 | 13.6 | 42.5 | 12.3 | 36.7 | 21 | NO | 0 | 2 | 2 | 35.8 | NO | 37 |
| 13 | F | 33 | 1100 | 8 | 15.9 | 48.2 | 15.4 | 48.4 | 12.6 | 37.8 | 11.9 | 38.8 | 13 | 39.5 | 19 | NO | 1 | 5 | 6 | 98.5 | NO | 22 |
| 13 | F | 33 | 1500 | 6 | 18.3 | 49.7 | 15.2 | 45.9 | 15.4 | 44.9 | 13.9 | 42 | 0 | 0 | 7 | NO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| 13 | F | 31 | 1160 | 8 | 10.5 | 31.2 | 12.1 | 35.5 | 12.5 | 37.5 | 13.7 | 41.9 | 17.8 | 52.1 | 8 | NO | 3 | 2 | 5 | 91.7 | NO | 23 |
| 13 | F | 30 | 1490 | 8 | 16.5 | 51.3 | 14.8 | 45.7 | 12.8 | 39.6 | 11.5 | 35.3 | 14 | 43.8 | 15 | NO | 0 | 6 | 6 | 152.5 | NO | 0 |
| 1 | M | 32 | 1130 | 2 | 15.8 | 48.8 | 14.2 | 42 | 11.6 | 34.1 | 13.8 | 41.4 | 15.4 | 50.5 | 14 | NO | 0 | 2 | 2 | 39.7 | NO | 12 |
| 2 | M | 32 | 1600 | 8 | 14.8 | 43.3 | 13.4 | 38.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | NO | 0 | 0 | 0 | 0 | NO | 8 |
| 3 | M | 37 | 1225 | 8 | 13.4 | 38.4 | 12.7 | 37 | 11.9 | 33.8 | 11.6 | 33.7 | 10.9 | 32.8 | 13 | NO | 0 | 2 | 2 | 39 | NO | 14 |
| 4 | M | 33 | 1140 | 7 | 15.2 | 43.3 | 17.3 | 50.4 | 11.3 | 33 | 11.8 | 34.6 | 12.5 | 38.8 | 30 | NO | 2 | 9 | 11 | 187.6 | NO | 10 |
| 5 | M | 32 | 1300 | 8 | 13.5 | 40.3 | 13.7 | 39.8 | 11.3 | 33.4 | 11.6 | 34.5 | 14.4 | 44 | 8 | NO | 0 | 2 | 2 | 55.5 | NO | 11 |
| 6 | M | 28 | 1075 | 3 | 17.4 | 54.7 | 10.4 | 32.4 | 11.4 | 35.1 | 11.6 | 38 | 14 | 43 | 17 | NO | 0 | 4 | 4 | 70.8 | NO | 32 |
| 7 | M | 32 | 940 | 8 | 14.6 | 43.6 | 12.3 | 36.4 | 11.5 | 35.3 | 11.5 | 35.7 | 14.6 | 44.8 | 22 | NO | 2 | 3 | 5 | 91.2 | NO | 37 |
| 14 | M | 28 | 1180 | 6 | 15.1 | 45.4 | 13.6 | 40.9 | 14 | 42 | 14.1 | 44.1 | 14.4 | 42.1 | 12 | NO | 0 | 7 | 7 | 164.3 | NO | 50 |
| 15 | M | 33 | 1310 | 4 | 14.4 | 43.4 | 15 | 45.9 | 12.5 | 39.3 | 12.9 | 39.5 | 11.5 | 35.1 | 10 | NO | 0 | 8 | 8 | 169.6 | NO | 30 |
| 17 | M | 33 | 1500 | 6 | 16.8 | 51.1 | 14.2 | 42.9 | 11.4 | 34.4 | 13.8 | 42.3 | 0 | 0 | 8 | NO | 1 | 0 | 1 | 27.1 | NO | 0 |
| 20 | M | 30 | 1040 | 4 | 17.5 | 53.6 | 12.4 | 37.3 | 13.3 | 41.8 | 12.8 | 40.9 | 13.3 | 40.7 | 19 | NO | 0 | 2 | 2 | 42 | NO | 24 |
| 21 | M | 37 | 1180 | 8 | 16 | 47.8 | 15.1 | 44.2 | 12.9 | 38.3 | 10.9 | 31.7 | 0 | 0 | 4 | NO | 0 | 2 | 2 | 44 | NO | 12 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | FROMEDO | 31.9 | 1226.7 | 6.5 | 15.5 | 46.4 | 14.3 | 42.7 | 12.3 | 36.9 | 11.6 | 35.4 | 10.1 | 30.9 | 13.3 | | 0.6 | 2.7 | 3.3 | 65.3 | | 20.7 |
| | MEDIA | 31.8 | 1211.1 | 6.1 | 15.4 | 46.0 | 14.2 | 42.4 | #NUM! | #NUM! | #NUM! | #NUM! | #NUM! | #NUM! | 11.5 | | #NUM! | #NUM! | #NUM! | #NUM! | | #NUM! |
| | MODA | 33.0 | 1300.0 | 8.0 | 14.8 | 48.3 | 14.2 | 45.9 | 12.8 | 38.3 | 11.6 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 8.0 | | 0.0 | 2.0 | 2.0 | 0.0 | | 22.0 |
| | RANGO MENOR | 28.0 | 860.0 | 2.0 | 10.5 | 31.2 | 10.4 | 32.4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 4.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | | 0.0 |
| | RANGO MAYOR | 37.0 | 1600.0 | 8.0 | 17.9 | 54.7 | 17.3 | 51.9 | 17.4 | 52.4 | 15.9 | 48.8 | 17.6 | 52.1 | 30.0 | | 3.0 | 9.0 | 11.0 | 187.6 | | 57.0 |
| | DESVESTANDAR | 2.4 | 189.5 | 2.0 | 1.7 | 5.5 | 1.7 | 5.2 | 3.3 | 9.9 | 4.0 | 12.4 | 6.0 | 18.3 | 6.9 | | 0.9 | 2.8 | 3.0 | 69.0 | | 13.3 |

