

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



"USO DE ERITROPOYETINA Y HEMODERIVADOS SANGUÍNEOS
EN EL TRATAMIENTO DE ANEMIA DEL PREMATURO"

JAVIER ARMANDO CASTRO VILLATORO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Marzo 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Javier Armando Castro Villatoro

Carné Universitario No.: 100020071

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis **"Uso de eritropoyetina y hemoderivados sanguíneos en el tratamiento de anemia del prematuro"**

Que fue asesorado: Dr. Ricardo Herrera Blanco

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para marzo 2015.

Guatemala, 13 de febrero de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Ciudad de Guatemala, 28 Septiembre de 2012.

**Doctora
Ana Marilyn Ortiz De Juárez
Coordinador Docente Maestría de Pediatría
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.**

Dra. Ortiz De Juárez:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado:

**“USO DE ERITROPOYETINA Y HEMODERIVADOS SANGUINEOS EN EL
TRATAMIENTO DE ANEMIA DEL PREMATURO”**

Estudio observacional descriptivo y longitudinal en recién nacidos de ambos sexos de edad gestacional entre 28 y 34 semanas al nacimiento con anemia, y tratamiento con eritropoyetina en los servicios de neonatología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (Hospital de Gineco Obstetricia)

Enero 2011 - Septiembre 2012

Pertenece al Dr. Javier Armando Castro Villatoro; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.


Dr. RICARDO HERRERA BLANCO
Medico y Cirujano
Colegiado 5737
**Dr. Ricardo Herrera Blanco
Neonatólogo Pediatra
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Asesor de Tesis**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Ciudad de Guatemala, 28 Septiembre de 2012.

**Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General Maestrías y Especialidades
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Presente.**

Dr. Ruiz Cruz:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado:

**“USO DE ERITROPOYETINA Y HEMODERIVADOS SANGUINEOS EN EL
TRATAMIENTO DE ANEMIA DEL PREMATURO”**

Estudio observacional descriptivo y longitudinal en recién nacidos de ambos sexos de edad gestacional entre 28 y 34 semanas al nacimiento con anemia, y tratamiento con eritropoyetina en los servicios de neonatología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (Hospital de Gineco Obstetricia)

Enero 2011 - Septiembre 2012

Perteneciente al Dr. Javier Armando Castro Villatoro; el cual ha sido revisado y aprobado para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.



Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc
MÉDICO PEDIATRA
COLEGIADO No. 6,482

**Dr. Msc Oscar Fernando Castañeda Orellana
Coordinador Académico de Maestrías
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Escuela de Estudios de Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Revisor de Tesis**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

INDICE

Indice de tablas.....	- i -
Resumen.....	- ii -
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
Anemia en el prematuro.	3
Definición.....	3
Clínica:	6
Diagnostico.....	6
Etiología y epidemiología	6
Tratamiento de la anemia del prematuro	8
Uso de eritropoyetina y transfusiones según criterios	9
Medicación complementaria	11
Eritropoyetina	13
Historia de la eritropoyetina	13
El sitio de síntesis de eritropoyetina.....	14
Biología molecular y bioquímica de la eritropoyetina	14
Regulación de la producción de la eritropoyetina.....	14
Mecanismo de acción	15
Posibles esquemas de tratamiento con eritropoyetina:	15
Controles	16
III. OBJETIVOS.....	15
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	17
3.2 OBJETIVO ESPECIFICO	17
IV. MATERIAL Y METODOS	18

4.1	DISEÑO DE ESTUDIO	18
4.2	POBLACION.....	18
4.3	SUJETO ESTUDIO.....	18
4.4	CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	18
	Criterios de inclusión	18
	Criterios de exclusión.....	18
4.5	PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS.....	18
4.6	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	19
4.7	PLAN DE ANÁLISIS	20
4.8	ASPECTOS ETICOS.....	20
V.	RESULTADOS	21
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	25
	6.1 CONCLUSIONES	27
	6.2 RECOMENDACIONES	28
VII.	REFERENCIAS.....	29
VIII.	ANEXOS.....	33

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA 1	21
TABLA 2	22
TABLA 3	22
TABLA 4	23
TABLA 5	24
TABLA 6	24

RESUMEN

El presente trabajo es un estudio observacional, longitudinal, descriptivo realizado en Hospital de Ginecoobstetrica del IGSS en servicio de Recién nacidos, con el objetivo de evaluar el uso de eritropoyetina exógena asociado a las transfusiones de hemoderivados sanguíneos en el tratamiento de anemia en el prematuro, considerándo criterios de edad gestacional, y peso. Se revisaron 24 expedientes de pacientes que cumplían con los criterios, tomando en consideración una terapia mínima de 3 semanas de administración de eritropoyetina exogena y el uso de terapias transfusionales. Resultados: 24 pacientes ingresados en el servicio de alto riesgo, de los cuales se documentó 38% que cumplían con criterios internacionales de menos de 32 semanas de edad gestacional, aplicándose al resto de pacientes que cursaban con anemia y prematuridad, así como la restricción del crecimiento intrauterino en 46%. Todos los pacientes cumplieron con un mínimo de 3 inyecciones subcutáneas con eritropoyetina exógena asociados a transfusiones de hemoderivados con un seguimiento de 1 mes cada paciente. Se evaluó la respuesta a la terapia en base a los niveles de hematocrito encontrándose elevación significativa en niveles de hematocrito en 70% de los pacientes con uso de eritropoyetina exógena y terapia transfusional, 67% fueron transfundidos en más de 3 veces. Se encontraron patologías asociadas que influyeron en la evolución hemodinámica del paciente, ameritando un mayor número de transfusiones, no se encontró diferencia significativa en la eficacia del tratamiento con dosis de 3 veces por semana y una dosis semanal alta. Con estos resultados se concluye que no es posible, con la población estudiada, comprobar la eficacia del tratamiento con eritropoyetina exógena únicamente por el uso de hemoderivados conjuntamente por lo que se recomienda que las terapias transfusionales se realicen según criterios clínicos y no solo en laboratorios únicamente. Se concluye que no hay variación en edad y peso de los pacientes con esta terapia y se deben considerar los criterios para uso de eritropoyetina de inicio precoz. Se recomienda el establecimiento de criterios claros en la terapia de administración de eritropoyetina y hemoderivados sanguíneos, evaluación de perfiles hemáticos, y el uso de dosis semanal para mejorar la adherencia al tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

“La anemia en el recién nacido prematuro es un problema que afecta a un alto porcentaje de pacientes en los centro hospitalarios. La anemia es a menudo el resultado combinado de la pérdida por la extracción repetida de muestras de sangre para la evaluación del paciente, y/o a las pobres reservas de hierro e inhabilidad para la reproducción de los glóbulos rojos a la par del crecimiento somático.” (3,7,8)

La anemia del prematuro es difícil de determinar, debido a los cambios fisiológicos constantes durante la primera semana de vida, y no se puede realizar un análisis aislado de los valores sin tener en cuenta varios factores propios del recién nacido, entre los cuales se puede mencionar: la afinidad del glóbulo rojo por el oxígeno, el volumen intravascular, el gasto cardiaco, consumo de oxígeno a nivel celular, y oxigenación arterial, determinando el nivel de hematocrito, hemoglobina del paciente.

“La anemia en el prematuro se puede considerar secundaria a la vida media del glóbulo rojo disminuida: 60 - 80 días, expansión del volumen extracelular, aumento en la demanda por mayores requerimientos para el crecimiento, desbalance nutricional y falta de depósitos de micronutrientes, disminución de la producción de eritropoyetina (anemia tardía), la cual es motivo de estudio ya que el uso exógeno de eritropoyetina requiere cuidados y criterios específicos para la seguridad del paciente”. (1,2)

En el periodo neonatal se puede usar eritropoyetina para la anemia y hay estudios que evidencian su eficacia en la reducción de transfusiones, en especial si son muy pequeños, (por debajo de 800 gramos y menores de 29 semanas), asociados a uso concomitante de multivitaminas, ácido fólico y sulfato ferroso. “El uso rutinario de Eritropoyetina varía de acuerdo con el criterio de cada unidad neonatal”. (10)

El uso de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia del prematuro ha sido de mayor estudio en los últimos tiempos, considerando el aumento del riesgo de enfermedades obtenidas por el uso de transfusiones de hemoderivados, sin embargo aún no hay una estrategia adecuada para la reducción del uso del mismo ya que se continua el uso tanto de transfusiones conjuntamente con el uso de eritropoyetina.

A pesar de estudios realizados en países desarrollados con distintas dosis de eritropoyetina la literatura no reporta que existía un protocolo estandarizado con tiempo apropiado y dosis

de eritropoyetina (las dosis actualmente varían de 200 a 400 UI tres veces a la semana durante 6 semanas a 3 meses), los protocolos dentro de los centros hospitalarios de Guatemala se basan en protocolos extranjeros aplicando el medicamento a todo niño prematuro, exponiéndolos también a transfusiones sanguíneas y sus complicaciones. (Datos obtenidos de pacientes de Hospital de Ginecoobstetricia IGSS pamplona). El protocolo utilizado en IGSS en general es de 250 UI tres veces por semana por 8 semanas hospitalizado o 250 UI 2 veces por semana por 12 semanas en pacientes ambulatorios.

Se han realizado estudios en Guatemala sobre el uso de eritropoyetina como tratamiento de anemia, sin embargo estos se han realizado en poblaciones adultas con enfermedades como insuficiencia renal crónica, (estudio realizado en la universidad Francisco Marroquín).

En el presente estudio se revisaron los expedientes de niños prematuros que incluyeron eritropoyetina como tratamiento de anemia, tomando en consideración su edad gestacional al nacimiento e inicio de tratamiento, así como peso al nacimiento. Es importante el número de transfusiones sanguíneas recibidas y que éstas enmascaran procesos de anemia en los cuales el uso de eritropoyetina hubiese sido aceptable, con esta evaluación se puede establecer el uso sistematizado de eritropoyetina como tratamiento para la anemia del prematuro, y disminuir el uso de transfusiones en pacientes prematuros con las características mencionadas anteriormente, y evitar la presentación de complicaciones presentadas con el uso de hemoderivados. El uso de eritropoyetina se observó en promedio de 8 – 10 pacientes prematuros mensualmente en el servicio de prematuros del IGSS de ginecoobstetricia.

La importancia de este estudio radicó en comprobar en poblaciones propias, los hallazgos de otros países y dejar sentadas las bases para uso óptimo de los recursos y la minimización de efectos indeseables en los pacientes. Se realizó con propósito de analizar, valorar y establecer el uso de la eritropoyetina exógena de forma sistematizada y la terapia transfusional de hemoderivados, siendo éste aplicable a la población dentro del centro hospitalario.

II. ANTECEDENTES

Anemia en el prematuro.

Definición de anemia

“Reducción de la masa de eritrocitos, o del valor de la Hemoglobina (Hb) o del Hematocrito (Hto) por debajo de 2 desviaciones estándar en función de la edad gestacional, cronológica y lugar donde se extrae la muestra.”

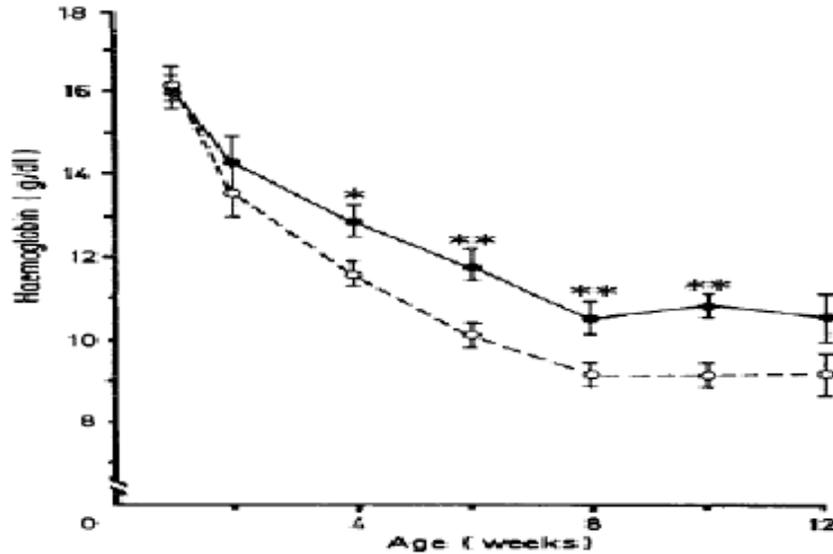
Los niveles de hemoglobina varían según la edad cronológica del paciente sea este a término o pretermino, considerando los siguientes valores de referencia

Niveles de hemoglobina en el primer año de vida en el recién nacido

Semana de vida	RNT	RNPT 1.200-2.500 g	RNPT <1.200 g
0	17,0	16,4	16,0
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0

Según el lugar de extracción la Hb capilar es un 10% superior a la periférica.

La anemia de la prematuridad (AOP) es aquella que aparece asociada al Recién Nacido Pretérmino (generalmente <32 semanas) y es típicamente normocítica, normocrómica e hiporregenerativa.



Se caracteriza por niveles bajos de eritropoyetina (Epo) y ser “nutricionalmente insensible”, sin respuesta a hierro, folato o vitamina E.

El mantenimiento de una masa adecuada de eritrocitos es tan importante en la vida fetal como en el período postnatal; en el feto y en el neonato anémico la disminución de los sitios de unión del oxígeno impide una oxigenación tisular eficiente aun presentando una saturación completa de hemoglobina.

El contenido total de O⁺ en sangre (la suma del disuelto en plasma y el ligado a la hemoglobina) depende tanto de la presión parcial de oxígeno (PaO₂), como la cantidad de hemoglobina disponible, el oxígeno que la Hemoglobina aporta a los tejidos.

“La anemia es característica del paciente prematuro ya que el nivel de hemoglobina fetal es considerablemente menor que en pacientes nacidos a término y la caída posterior de sus niveles se da más pronto e intensa mientras menor es la edad gestacional”, (2) “considerándose pérdidas por toma de muestras e hipoplasia de médula ósea las principales causas de anemia”. (8,9)

En los recién nacidos prematuros se presenta una forma fisiológica de anemia, dado que aproximadamente entre la cuarta y la décimo segunda semana de edad suelen experimentar una disminución gradual de la concentración de hemoglobina, al punto de requerir en la mayoría de los casos transfusión de hemoderivados, caracterizándose esta anemia por reticulocitopenia, hipoplasia de la médula ósea y concentraciones de eritropoyetina (EPO)

muy bajas, en relación con el grado de anemia, lo que ha llevado a algunos perinatólogos a denominarla como no fisiológica.

Una última consecuencia a tomar en cuenta es la mayor sobrevida de los neonatos extremadamente prematuros, y la necesidad de más controles con fines diagnósticos (aun utilizando técnicas microanalíticas), lo que lleva a una importante cantidad de extracciones de muestras de sangre.

“La anemia en el prematuro se puede considerar secundaria a vida la media del glóbulo rojo disminuida: 60 - 80 días, expansión del volumen extracelular, aumento en la demanda por mayores requerimientos para el crecimiento, desbalance nutricional y falta de depósitos de micronutrientes, disminución de la producción de eritropoyetina (anemia tardía), la cual es de motivo de estudio ya que su uso exógeno requiere cuidados y criterios específicos para la seguridad del paciente, (anemia precoz)”.(1,2)

“La anemia que se presenta antes de las primeras ocho semanas es ferropénica, especialmente si se ha utilizado eritropoyetina, ya que existe una eritropoyesis acelerada en estos pacientes”. (9)

Dado que la disminución posnatal de la cifra de hemoglobina es universal, y los neonatos a término la toleran bien, se ha denominado anemia fisiológica, sin embargo, en los neonatos prematuros, sobre todo en aquellos de 32 semanas de gestación, se ha considerado un fenómeno normal y benigno.

Clínica:

- Pobre ganancia ponderal.
- Apnea.
- Taquipnea.
- Hipoactividad/letargia.
- Palidez.
- Taquicardia.
- Soplo cardíaco.
- Acidosis láctica.

Diagnóstico

El cálculo de conteo completo de la sangre (elementos formes) puede ser determinado por análisis de sus diferentes estructuras y componentes en tan solo minutos, con técnicas mecanizadas o con las tradicionales técnicas manuales.

Etiología y epidemiología

“La anemia es a menudo el resultado combinado de la pérdida iatrogénica de sangre, pobres reservas de hierro e inhabilidad para la reproducción de glóbulos rojos a la par con el crecimiento somático, baja concentración de eritropoyetina en la anemia del prematuro”.(8,9)

“En condiciones normales se presenta un descenso de la hemoglobina entre las semanas 4 y 12 de vida, tanto en los neonatos pretérmino, como en los de a término, y se sabe que esta caída guarda relación inversamente proporcional con la edad estacional”. (9)

“Los valores de hemoglobina pueden variar durante la primer semana de vida siendo el valor estándar 15.9 g/dl de hemoglobina +/- 2 g/dl, alcanzando su valor más bajo entre las 6 a 9 semanas de vida (7), el cual es considerado dos desviaciones estándar debajo de la media para su edad postnatal o a la masa de eritrocitos circulantes insuficientes para mantener un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos”. (9)

“Lo niveles de hemoglobina y hematocrito circulante se ve regulada por la eritropoyesis la cual da comienzo alrededor de la 2da. semana de gestación, y en la etapa perinatal es limitada y relativamente inadecuada. En esta etapa la eritropoyesis es dependiente de la

producción hepática y en escasa e incompleta producción renal. La relación entre la eritropoyetina endógena y los niveles de hemoglobina en el prematuro es compleja”. (2,4)

La Eritropoyetina es la hormona responsable de maduración eritrocítica producida en el hígado durante la vida fetal y etapa neonatal, posteriormente en el riñón; mantiene la masa eritrocítica, se usa como tratamiento y profilaxis en prematuros de alto riesgo, aunque la eritropoyetina no es el único factor de crecimiento eritropoyético (IL-3, GM-CSF...), pero sí es el más importante.

La eritropoyetina es sintetizada en respuesta a la anemia y/o hipoxia (testosterona, prostaglandinas, hormonas tiroideas, vitamina E, estrógenos y lipoproteínas), no cruza la placenta humana, por lo que la estimulación materna no aumenta la población eritrocitaria fetal.

El hígado tiene una menor sensibilidad a la hipoxia que el riñón, produciendo una décima parte de la eritropoyetina en respuesta al estímulo, requiriendo además que ésta sea de más prolongada importancia en recién nacido pretermino.

Tanto endógena como exógena la eritropoyetina tiene un mayor volumen de distribución y una eliminación más rápida en neonatos.

“La eritropoyesis se inicia desde fechas tan tempranas como la segunda semana de gestación en el saco vitelino y en el feto se realiza primero en el hígado desde la sexta a octava semanas, momento desde el cual está bajo control exclusivo de la eritropoyetina, la hipoxia es el principal estímulo para su producción. Para el segundo trimestre disminuye la eritropoyesis en el hígado y se inicia en la medula ósea”. (4, 7,9)

“La eritropoyetina disminuye rápidamente en neonatos prematuros al momento del nacimiento, al mejorar la oxigenación con el inicio de la respiración, luego aumenta lentamente y sus valores varían en relación inversamente proporcional a la tensión de oxígeno venoso”. (9)

“Un factor más que influye en el descenso de la eritropoyetina son las transfusiones durante las primeras semanas de vida”. (4)

Tratamiento de la anemia del prematuro

“La mayoría de los recién nacidos prematuros han recibido por lo menos una transfusión de hemoderivados por anemia durante sus primeros meses de vida”. (4)

“Se conocen efectos de las transfusiones sanguíneas que van desde reacciones infecciosas y en menor grado las inmunológicas. Se ha observado con el uso de terapia transfusional una disminución de la hemoglobina fetal y reemplazada por hemoglobina del adulto lo cual disminuye el estímulo hematopoyético para la corrección de la anemia, ya que hay mayor entrega de oxígeno a los tejidos. Se ha visto que los prematuros son incapaces de generar anticuerpos alógenos frente a algunos antígenos de los glóbulos rojos transfundidos antes del tercer mes de vida. Las reacciones pueden ser de carácter tardío por la generación de crioaglutininas, menos del 3%. La enfermedad injerto huésped puede ser la causa de muerte en los neonatos transfundidos”. (4, 8,9)

En el tratamiento de la anemia del prematuro, el uso de eritropoyetina contra el uso de transfusiones de hemoderivados, debe considerar factores clínicos del RN como: Hematocrito 35% si el recién nacido con requerimientos de oxígeno mayor de 35%, Hematocrito 30% si la concentración de oxígeno menor del 35% o presenta dos episodios de apnea que requirieron oxígeno con máscara, Taquicardia mayor de 180, taquipnea mayor de 80 que persiste por 24 horas, Poco aumento de peso: menor de 10 gramos por día por cuatro días, previo a cirugía; Hematocrito menor de 20% en pacientes asintomáticos; Hematocrito <40: paciente crítico, SDR severo, cardiopatía cianotizante inestable.

“El tratamiento con eritropoyetina exógena fue aprobado en 1989 para los pacientes con anemia y en 1997 para los pacientes quirúrgicos. El uso de eritropoyetina exógena se ha extendido rápidamente en algunos campos, como en el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal, mientras que su utilización en otras indicaciones se ha ido incrementando de forma más progresiva, como en el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer. El uso de la eritropoyetina para reducir las transfusiones alogénicas en pacientes quirúrgicos es más reciente”. (4)

En el periodo neonatal se puede usar eritropoyetina exógena y hay estudios que evidencian su eficacia en la reducción de transfusiones en especial si son muy pequeños, (por debajo de 800 gramos y menores de 32 semanas), asociados a uso concomitante de multivitaminas,

ácido fólico y sulfato ferroso. El uso rutinario de eritropoyetina varía de acuerdo con el criterio de cada unidad neonatal. (9)

Considerándose los riesgos que conlleva el uso de eritropoyetina exógena se debe individualizar su uso. "El paciente debe estar recibiendo mínimo 100 calorías por kilo día y el 50% de éstas por vía oral. El uso de eritropoyetina exógena debe considerarse como tratamiento estándar para la anemia del prematuro a pesar que su impacto puede ser similar a disminuir flebotomías y seguir esquema de transfusiones restringidas. Todo esto considerando las posibles complicaciones de las transfusiones como Infecciones por: priones, virus, bacterias, transfusiones fatales 16% por contaminación bacteriana generalmente por Pseudomonas y S. Epidermidis, Enfermedad del suero, Alteraciones inmunes (Crioaglutininas, Injerto vs. Huésped". (2)

La eritropoyetina es un factor predisponente a retinopatía del prematuro, por lo que el uso racional del mismo es de suma importancia.

La eritropoyetina no solo actúa en diferenciación de las células madre eritroides sino también en los diferentes estadios eritroblásticos, provocando un aumento de la producción de la hemoglobina a la vez que se reduce el tiempo de maduración eritroblástica. Aumenta la secreción de reticulocitos aumentando a la secreción de estas células al torrente sanguíneo.

Uso de eritropoyetina y transfusiones según criterios

"El uso precoz de eritropoyetina exógena en recién nacidos prematuros (desde las 28 semanas de gestación con un peso aproximado como mínimo de 1000 gramos, según la mayoría de publicaciones internacionales. Se plantea uso inicial de tratamiento a partir del 7mo día de vida. Agregando el uso de hierro y ácido fólico". (4)

El establecimiento de un criterio para transfundir a un prematuro, en la actualidad se dispone de varios lineamientos con resultados seguros, eficaces y sin aumento en la morbimortalidad o la estancia hospitalaria.

Se han realizado estudios en los cuales se compara el uso liberal con el uso restrictivo de transfusiones en neonatos sin embargo, no hay estudios concluyentes sobre las ventajas y desventajas del uso de transfusiones para la anemia en el recién nacido prematuro.

“Criterios para transfusiones en anemia del prematuro

- Con hematocrito menor de 20%
 - Asintomático con reticulocitos menor de 1%
- Con hematocrito menor de 30%
 - Si está recibiendo FiO₂ menor de 0.35 en cámara cefálica
 - Si esta intubado con presión positiva continua de vías respiratorias superiores
 - Con ventilación mecánica (presión media en vía aérea menor de 6 cm H₂O)
 - Si apnea y bradicardia (mayor de 9 episodios en 12 horas o 2 episodios en 24 horas que requieren ventilación con mascarilla y bolsa) mientras recibe tratamiento con Xantines
 - Si hay taquicardia (mayor de 180 lpm por 24 horas) o taquipnea (mayor de 80 rpm por 24 horas)
 - Escaso aumento de peso (menor de 10 g/día) por cuatro días con una ingesta calórica menor de 100 Kcal/kg/día.
 - Si va ser intervenido quirúrgicamente
 - Actividad física disminuida e inexplicable.
- Con hematocrito menor de 35%
 - Si está recibiendo FiO₂ mayor de 0.35 en cámara cefálica
 - Si esta intubado con CPAP o en ventilación mecánica con MAP mayor 6 a 8 cm H₂O
- No se transfunde
 - Para reemplazar la sangre extraída para exámenes de laboratorio
 - Con hematocrito bajo exclusivamente”.(9)

Dado que la deficiencia de eritropoyetina es la causa de la anemia del prematuro, es de esperar que con el uso racional de la eritropoyetina exógena, se reduzcan aún más el número de transfusiones a exposición a donadores y los volúmenes de sangre por transfundir. En la actualidad existen dos modalidades de tratamiento con Eritropoyetina: el de inicio temprano o preventivo y tardía o terapéutico.

Medicación complementaria

Hierro

“Juega un papel esencial en muchos procesos metabólicos, incluidos el transporte de oxígeno, el metabolismo oxidativo y el crecimiento celular. Se absorbe principalmente en el duodeno y primera porción del yeyuno, es transportado en el plasma en asociación a una β -glicoproteína, la transferrina, que posee dos sitios de fijación por molécula; es sintetizada en el hígado y su síntesis aumenta con el déficit de hierro. Esta proteína tiene la propiedad de identificar receptores específicos de membranas de forma que el complejo hierro-transferrina interactúa con estos receptores y penetra en la célula. Allí 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 hematíe es de unos 120 días, tras lo cual son catabolizados por el sistema retículo-endotelial. Parte del hierro pasa al plasma y otra permanece como depósito. La cantidad total de hierro unido a la transferrina es de 4 mg”.

“Las necesidades diarias de hierro son de aproximadamente $67\mu\text{g} / \text{Kg}$, en el recién nacido y de $22\mu\text{g} / \text{Kg}$ en el niño”.

La dosis más usada y recomendada en el tratamiento, junto a eritropoyetina es de 6 mg/Kg/día de Hierro elemental, (aunque se usa habitualmente en forma de fumarato o polimaltosato) por vía oral, que es la vía más aceptada para el tratamiento, y es la que en ocasiones es dificultosa de usar en prematuros muy pequeños por otras patologías concomitantes. En revisiones internacionales se usó la vía intramuscular con ferroxipolimaltosato en $12\text{ mg} / \text{kg} / \text{por semana}$ y la también intravenosa a $20\text{ mg} / \text{kg} / \text{por semana}$, no obstante sigue siendo la vía oral la más recomendada.

Vitamina b12

“Las coenzimas activas metilcobalaminas y 5-desoxiadenosilcobalamina son esenciales para el crecimiento y la replicación celulares, cuando las concentraciones de vitamina B12 son inadecuadas, el folato queda “atrapado” como metiltetra-hidrofolato para causar una deficiencia funcional de otras formas intracelulares requeridas de ácido fólico. Las anormalidades hematológicas que se observan en los pacientes con déficit de vitamina B12, son resultado de este proceso. La vitamina B12 en presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas, se libera a partir de una proteína de unión salival, y se une de inmediato al

factor intrínseco, una glicoproteína con masa molecular de 59.000 Da. El complejo vitamina B12-factor intrínseco alcanza entonces el íleon, donde interactúa con un receptor específico en células de la mucosa ileal y se transporta a la circulación (para su transporte ileal se requieren factor intrínseco, bilis y bicarbonato de sodio). Una vez absorbida la Vit. B12 se une a la transcobalamina II, una α -globulina plasmática, para transporte hacia los tejidos, en el plasma hay también otras dos transcobalaminas (I y III) cuyas concentraciones se relacionan con la tasa de recambio de granulocitos. La vitamina B12 se almacena como coenzima activa, con una tasa de recambio de 0,5 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, según FAO / WHO (Expert Group), se estima una ración diaria mínima requerida de la vitamina de apenas 1 μg ; se la encuentra disponible en forma pura para inyección o administración vía oral, también en combinación con otras vitaminas y minerales para uso oral o parenteral”(11).

Ácido fólico

“Está compuesto por una molécula de la base nitrogenada pteradina, unida mediante grupo metilénico al grupo p-aminobenzoilglutamato; los folatos se comportan en el tejido mamífero como coenzimas que regulan la transferencia de unidades de 1 carbono para lo cual sirven igualmente como receptores y como donantes de dichas unidades. Como tales intervienen en una gran variedad de reacciones relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y los nucleótidos aunque para ello los folatos deben estar en su forma activa, es decir como derivados tetrahidro. Los folatos de la dieta son derivados poliglutamato que en el tubo digestivo sufren hidrólisis para convertirse en pteroilmonoglutamato que en su forma reducida, es absorbido por el duodeno y el yeyuno; una pequeña parte es metilada en la propia pared intestinal, pero la mayor parte lo hace en el hígado, de donde sale al plasma como 5-metil-H₂-PteGlu. Este derivado penetra por transporte activo en las células de los tejidos, donde se transforma en poliglutamatos, que participan en el intercambio metabólico monocarbonado. El hígado excreta por bilis 5-metil- H₂-PteGlu, pero vuelve a ser reabsorbido en la circulación enterohepática, una pequeña parte se elimina por orina; El recambio de los depósitos de folatos en el organismo humano es lento, menos del 1% por día. Es conveniente administrar ácido fólico en forma profiláctica y la dosis recomendada para el tratamiento en recién nacidos es de 50 mg/día, se absorbe con rapidez por vía oral; no se reportan reacciones adversas”.(11)

Eritropoyetina(20)

El entendimiento de la biología de la eritropoyetina está basado en observaciones hechas en los últimos 60 años. Las investigaciones llevaron al aislamiento de un clon molecular de la eritropoyetina, el cual fue usado inicialmente para estimular la eritropoyesis en pacientes con problemas hematológicos.

Historia de la eritropoyetina

“En 1863, Dennis Joudanet observó que la sangre de los excavadores mexicanos a gran altitud era más espesa que la de los que vivían a menor altitud. Así mismo observó que los que padecían de “mal de montaña” sufrían los mismos síntomas que pacientes con pérdida sanguínea. En 1878 Paul Bert, utilizando una cámara de altitud diseñada por él, mostró que la falta de oxígeno era la causa del mal de montaña. Estos hallazgos fueron confirmados por Muntz, en 1891, quien soltó algunos conejos en un pico francés, para capturarlos años más tarde, encontrando que estos animales, tenían un conteo de glóbulos rojos mayor comparado con otros animales que vivían a nivel del mar”.

“Luego de que se estableció la relación entre altitud y masa de células rojas, los investigadores empezaron a especular sobre los mecanismos por medio de los cuales se expande la población eritroide. En 1893, Meischer, el descubridor del ADN, llegó a los alpes Suizos y notó que la gente que recién llegaba a ese lugar sufría un incremento en su cuenta eritrocitaria, se imaginó que la hipoxia era la responsable de este fenómeno, aunque postuló que la baja presión de oxígeno estimulaba directamente la médula ósea, para aumentar la producción de eritrocitos. Ésta se convirtió en la teoría predominante de la eritropoyesis por 50 años”.

“En 1906, Paul Carnot de la Universidad de Paris, inyectó suero de conejos anémicos en conejos normales notando que la masa de células rojas en estos conejos aumentaba, con lo que desarrolló el concepto de regulación hormonal de la eritropoyesis. Posteriormente se acuñó el nombre de hemopoyetina para designa este factor humoral”.

En el artículo titulado “Un Mecanismo Humoral en la eritrocitosis Anoxica”, Bonsdalavisto usó el nombre eritropoyetina en vez de hemopoyetina ya que el efecto de dicho factor aparecía en la células rojas y no en otras líneas hemáticas.

El sitio de síntesis de eritropoyetina

A mediados de la década de 1950 se empezó a buscar el sitio de producción de la eritropoyetina removiendo órganos individuales de animales, convirtiéndolos en anémicos y luego midiendo la actividad de eritropoyetina en el suero. En 1957 se demostró que la actividad eritropoyética estaba significativamente disminuida en ratas con nefrectomía bilateral. Estudios posteriores determinaron que los riñones producían eritropoyetina independientemente, posteriormente se observó una hematopoyesis en bazo, hígado y médula ósea, experimentos iniciales en ratas de laboratorio.

Biología molecular y bioquímica de la eritropoyetina

“Es una glicoproteína biológicamente activa formada por 165 aminoácidos, que posee un peso molecular de aproximadamente 34,000 Dalton, con una porción proteica de 18,000 Dalton.” (10)

“El gen de la eritropoyetina humana fue descrito en su secuencia independiente por 2 laboratorios usando técnicas esencialmente similares, se utilizó eritropoyetina humana purificada de orina para identificar la secuencia correcta de aminoácidos. De estos preparados se usaron oligonucleótidos para mapear una librería genómica de ADN humano en un vector bacteriófago. El gen humano para eritropoyetina ha sido asignado a la región q11-q22 del cromosoma 72.

El advenimiento de la eritropoyetina exógena ha tenido un gran impacto para el conocimiento de la bioquímica de esta molécula. Antes de la eritropoyetina producida por el ADN, esta molécula purificada era muy escasa y limitada a un número de investigadores muy pequeño.

Regulación de la producción de la eritropoyetina.

Estudios realizados desde los años 50 han demostrado una relación entre la eritropoyesis y los niveles de oxígeno en el paciente, esto es observado en paciente con policitemia, disminución de la perfusión renal, hipoxia al nacimiento, prematuridad.

Mecanismo de acción

“Incrementa la diferenciación eritroide

Estimula la hemoglobineogenesis

Reduce las etapas madurativas de la eritropoyesis

Estimula la salida medular de meticulosis”. (8,9)

Se observó en los primeros estudios realizados sobre el tratamiento con eritropoyetina la presencia de neutropenia con frecuencia menor de 13%, que desaparece cuando se suspende la administración de eritropoyetina.

“La eritropoyetina es un fármaco seguro, la molécula recombinante es idéntica a la endógena y los estudios efectuados no demuestran diferencias significativas ante placebo. No obstante debe considerarse que, de forma excepcional, puede producir cefalea, estado pseudogripal o dolor en los puntos de punción, de corta duración. También puede incrementar la tensión arterial en pacientes previamente hipertensos. No se ha demostrado ningún efecto de la eritropoyetina sobre fenómenos vasculares, trombocitos o isquémicos”. (9)

Estudios realizados ha demostrado un riesgo mayor en la incidencia de retinopatía del prematuro en el uso de eritropoyetina para manejo de anemia del prematuro. (9)

El uso de eritropoyetina en el tratamiento de anemia se ha visto apoyado por estudios realizados en adultos los cuales apoyan uso restrictivo de las transfusiones, así como estudios en niños en cuidados críticos, los cuales asocian el uso de transfusiones con un aumento en el uso de oxígeno así como tiempo en ventilación mecánica, infusiones de vasopresores, estancia en cuidado intensivo y hospitalario.

Posibles esquemas de tratamiento con eritropoyetina:

Primer esquema:

En pacientes de menos de 1000 gr. de peso al nacer: iniciando desde la primer semana de vida administrar 200UI /kg/día durante 14 días IV lento para luego continuar con 250 UI/kg/día en 3 dosis semanales por 6 semanas

Segundo esquema

Pacientes entre 1000 y 1500 gr. De nacimiento iniciar tratamiento a partir del 10 al 14 día de vida (evaluando la gravedad de la patología del paciente EMH, NEC, Sepsis, Incompatibilidad Rh.) con 250 UI /kg/día tres veces por semana durante 6 semanas (un mínimo de 4 semanas). (2)

Se documentó en el journal of Perinatology en el 2011 un estudio de comparación entre una y tres dosis a la semana de eritropoyetina recombinante en infantes de muy bajo peso al bajo los mismos criterios de le estudio realizado a continuación, el estudio calculó requerimientos transfusionales y niveles de hemoglobina al final del estudio. El criterio transfusional fue el utilizado en la revisión. Resultados del estudio no mostraron diferencia significativa entre ambos regímenes, considerándose el régimen de 1 dosis a la semana tan efectivo como el régimen de 3 dosis semanales, en relación a requerimiento transfusional y actividad eritropoietica. La administración semanal es menos dolorosa para el infante y de más fácil administración después del alta hospitalaria. Por lo que se facilita el cumplimiento del tratamiento de forma ambulatoria. No se encontró ninguna relación entre la retinopatía del prematuro y la administración de eritropoyetina exógena, sin embargo no recomiendan uso de la misma antes del día 8 de vida.

Controles

Previo al inicio del tratamiento con eritropoyetina, es conveniente realizar un tamizaje hematológico con registro de hemograma con recuento de eritrocitos, recuento de plaquetas, hematocrito, hemoglobina y reticulocitos, también se recomienda un control de hierro sérico, ferritina, y saturación de transferrina, Durante el tratamiento, se recomienda, de acuerdo a la mayoría de las publicaciones sobre este tratamiento, los siguientes controles: a la semana de iniciado el tratamiento se observa un ligero incremento del número de reticulocitos, notándose un incremento efectivo a partir del día 14; la modificación en la concentración de Hemoglobina se comienza a notar a partir de los días 13 a 15; El recuento de leucocitos aumenta aproximadamente entre los días 13 a 15; el recuento de plaquetas aumenta alrededor de la 3ra. semana del tratamiento. Los niveles de ferritina del suero, el hierro sérico y la concentración de transferrina sérica disminuyeron durante el tratamiento. Se puede considerar la suspensión del tratamiento con un hematocrito estabilizado y reticulocitos en recuperación.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1 Establecer la relación del uso de eritropoyetina exógena y el uso de transfusiones de hemoderivados en el tratamiento de anemia del prematuro y su efecto en el nivel de hematocrito del paciente

3.2 OBJETIVO ESPECIFICO

- 3.2.1 Establecer edad gestacional, peso al nacer del paciente con uso de eritropoyetina exógena.
- 3.2.2 Identificar el número de transfusiones electivas a pacientes prematuros con anemia, que a su vez se encuentran con tratamiento de eritropoyetina exógena.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo y longitudinal

4.2 POBLACION

Recién nacidos de ambos sexos de edad gestacional entre 28 y 36 semanas al nacimiento con anemia, y tratamiento con eritropoyetina exógena y transfusiones de hemoderivados sanguíneos.

4.3 SUJETO ESTUDIO

Recién nacidos de ambos sexos con edad gestacional entre las 28 y 36 semanas, ingresados en el servicio de alto riesgo con tratamiento con eritropoyetina y transfusiones de hemoderivados sanguíneos por anemia.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión

Pacientes prematuros con anemia en las primeras 2 semanas de vida

Pacientes con edad gestacional entre 28 y 36 semanas al nacimiento de ambos sexos

Peso de pacientes entre 800 y 1200 gramos, al nacimiento

Pacientes con tratamiento de hemoderivados sanguíneos para el tratamiento de anemia

Criterios de exclusión

Pacientes mayores de 36 semanas de edad gestacional o que tienen expediente incompleto o extraviado.

4.5 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Se revisaron expedientes médicos de los pacientes que ingresaron al servicio de prematuros y cumplieron con los criterios de inclusión y que se les administró eritropoyetina exógena y transfusiones de hemoderivados como parte del tratamiento. Los datos fueron documentados usando la hoja de recolección de datos, ver anexos.

Se documentaron pacientes con uso de eritropoyetina exógena ingresados en los servicios de alto riesgo y prematuro que cumplen criterios de inclusión para la realización de esta investigación.

Se evaluó el esquema utilizado de 250UI/kg/dosis, semanales en tres dosis lunes, miércoles y viernes y un esquema de 750 UI/kg/dosis una vez por semana de acuerdo a estudio publicado en el **Journal of Perinatology (2011) 31. 118-124 (comparison between one and three doses a week of recombinant erythropoietin in very low birth weight infants).**

Para los propósitos de la investigación, así como los criterios evaluados en las hojas de recolección de datos, los pacientes se encontraron en edad gestacional comprendida entre las 31 y 36 semanas al momento de inicio del tratamiento con eritropoyetina exógena, considerando peso al nacimiento y presencia de restricción del crecimiento intrauterino.

4.6 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo Variable	Escala de Medición	Unidad de medida
Edad gestacional	Edad del paciente durante el embarazo y al terminó del mismo	Paciente con edad mayor de 28 semanas y menor de 32 semanas	Independiente	Razón	Edad entre 28-34 Semanas
Edad	Edad en semanas y meses posterior al nacimiento	Paciente menor de las 2 semanas al momento de transfusión.	Independiente	Razón	Edad en semanas
Peso	Peso al nacimiento en gramos	Paciente entre los 800 – 1200 gramos	Dependiente	Razón	Gramos
Hematocrito	Niveles de hematocrito,	Paciente con anemia en la consulta	Dependiente	Razón	Hematocrito % de concentración

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo Variable	Escala de Medición	Unidad de medida
Transfusión	Paso de hemoderivados Por vía intravenosa	No. de transfusiones realizadas al paciente	Dependiente	Razón	Escala numérica simple
Eritropoyetina	Hormona renal y hepática que favorece la creación de glóbulos rojos	No. de dosis de eritropoyetina aplicada a los pacientes	Independiente	Razón	Escala numérica simple

4.7 PLAN DE ANÁLISIS

Se observó el uso de eritropoyetina en recién nacidos con uso de transfusiones de hemoderivados, y efectos secundarios evaluando los niveles de hematocrito de cada paciente que ingresó y cumplió con los criterios de uso de eritropoyetina y transfusiones, considerando los datos de edad gestacional y peso de cada paciente ingresado al estudio. Este análisis se realizó usando una base de datos en Excel y el programa SPSS15 para el análisis estadístico de las variables.

4.8 ASPECTOS ETICOS

Para el presente trabajo se observó el comportamiento del paciente al tratamiento, que incluye uso de eritropoyetina y transfusiones de hemoderivados ya establecidos en servicio. Los datos obtenidos fueron usados para el propósito del presente estudio y por ende es de carácter confidencial. Siendo este un estudio descriptivo no influyó en el tratamiento de los pacientes, únicamente se valoró la respuesta posterior al tratamiento.

V. RESULTADOS

TABLA No. 1
EDAD GESTACIONAL EVALUADO EN ÁREA DE TRANSICIÓN DEL HOSPITAL DE
GINECOOBSTETRICIA DEL IGSS E INGRESADOS EN ÁREA DE ALTO RIESGO Y
PREMATUROS

EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	No. De pacientes	Porcentaje
28 – 32 SEMANAS GESTACIONALES	9	38%
33 – 34 SEMANAS GESTACIONALES	9	38%
35 – 36 SEMANAS GESTACIONALES	6	24%
TOTAL	24	100%

Fuente: datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

TABLA No. 2

DIAGNÓSTICO DE RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO AL MOMENTO DEL INGRESO AL SERVICIO DE ALTO RIESGO O PREMATUROS

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINA	No. de pacientes	Porcentaje
Restricción del crecimiento	11	46%
Adecuado para edad gestacional	13	54%
TOTAL	24	100%

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección de datos

TABLA No. 3

EDAD POSTNATAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS AL MOMENTO DE RECOPIACIÓN DE DATOS

EDAD POSNATAL (SEMANAS CORREGIDAS)	No. de pacientes	Porcentaje
32 A 34 SEMANAS	2	8%
35 A 36 SEMANAS	22	92%
TOTAL	24	100%

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección de datos

TABLA No. 4

NIVEL DE HEMATOCRITO AL INICIO DEL TRATAMIENTO (SEGUNDA SEMANA DE VIDA), POSTERIOR A LA PRIMERA SEMANA DE TRATAMIENTO Y POSTERIOR A LA SEGUNDA SEMANA DE TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE (TRES DOSIS SEMANALES).

NIVEL DE HEMATOCRITO			
PACIENTE	AL INICIO DE TRATAMIENTO	1ERA SEMANA	2DA SEMANA
1	32%	29%	33%
2	30%	30%	32%
3	31%	32%	32%
4	33%	32%	35%
5	28%	30%	33%
6	32%	34%	35%
7	30%	35%	35%
8	33%	33%	35%
9	34%	33%	35%
10	34%	35%	35%
11	33%	35%	36%
12	39%	40%	35%
13	42%	47%	46%
14	43%	38%	28%
15	31%	38%	31%
16	31%	52%	41%
17	35%	33%	36%
18	32%	35%	33%
19	32%	33%	35%
20	35%	33%	38%
21	43%	41%	44%
22	38%	35%	39%
23	33%	35%	38%
24	35%	33%	37%

Nota: pacientes 11 a 20 recibieron una dosis semanal en vez de la dosis estándar de 3 semanales

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección de datos

TABLA No. 5

PORCENTAJE DE TRANSFUSIONES RECIBIDAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE

No. DE TRANSFUSIONES	No. de pacientes	Porcentaje
NINGUNA	3	13%
1 a 3 transfusiones	16	67%
4 a 6 transfusiones	3	13%
más de 6 transfusiones	2	8%
TOTAL	24	100%

Fuente: datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

TABLA No. 6

NÚMERO DE TRANSFUSIONES Y DOSIS DE ERITROPOYETINA EN RELACIÓN CON NIVEL DE HEMATOCRITO FINAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS

Paciente	Hematocrito inicial	Numero de transfusiones	Dosis de Eritropoyetina	Hematocrito final
1	32	7	6	33
2	30	6	3	32
3	31	4	6	32
4	33	4	3	35
5	28	7	4	33
6	32	2	6	35
7	30	1	6	35
8	33	3	6	35
9	34	3	3	35
10	34	2	3	35
11	33	3	3	36
12	39	1	3	35
13	42	0	3	46
14	43	3	3	28
15	31	2	3	31
16	31	1	3	41
17	35	1	3	36
18	32	2	3	33
19	32	2	3	35
20	35	0	3	38
21	43	0	8	44
22	38	1	7	39
23	33	2	4	38
24	35	1	3	37

Fuente: datos obtenidos de la boleta de recolección de datos

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

“Se considera a la anemia del prematuro como un problema de alto impacto en la población en todos los centros hospitalarios, dado por la alta incidencia de partos preterminos y el aumento en la sobrevida de estos pacientes, así como el resultado combinado de los eventos fisiológicos del recién nacido y la repetida evaluación del perfil hemático en los hospitales para la evaluación hemodinámica de los pacientes, y a las pobres reservas de hierro y deficiente proceso de eritropoyesis”. (3, 7,8)

Esto lleva al uso de procedimientos transfusionales, los cuales en sí muestran un alto riesgo de complicaciones, tanto enfermedades infecciosas como alteraciones hemodinámicas y reacciones anafilácticas, que pueden complicar la evolución de los pacientes, por lo que, según estudios realizados, el uso de eritropoyetina exógena es una terapia aceptable y de menor riesgo hemodinámico considerándose siempre factores específicos para su administración.

Según la tabla No. 1 se han documentado 24 pacientes con uso de eritropoyetina exógena ingresados en los servicios de alto riesgo y prematuros que cumplen criterios de inclusión para la realización de esta investigación, comprendiendo edades gestacionales entre las 28 y 34 semanas en un 76%, el resto de pacientes tienen edad gestacional arriba de las 34 semanas. Según estudios internacionales los pacientes que se han evaluado se encuentran entre las 28 y 32 semanas gestacionales.

En la tabla No. 2 se documentó un 54% de pacientes con peso adecuado para la edad gestacional. El uso de eritropoyetina se observa, no solo en pacientes con edad gestacional menor a las 32 semanas, sino hasta las 36 semanas de edad gestacional en aquellos que presentan restricción del crecimiento intrauterino o muy bajo peso al nacer, por lo que se debe valorar el uso racional de la misma, así como, los niveles de hematocrito de los pacientes previo inicio de tratamiento.

En la tabla No. 3 se evidencia que un 58% de pacientes evaluados al momento de la recopilación de datos, se encontraban por encima de las 36 semanas de gestación, considerando un periodo mínimo de tratamiento de 3 semanas

Como se evidencia en la tabla No. 4, considerando el uso de eritropoyetina exógena en el paciente prematuro, se documentó anemia del prematuro en los veinticuatro pacientes, con elevación significativa del hematocrito en 70% de los pacientes.

Considerando la anemia documentada en los pacientes, según lo observado en la tabla No. 5, el 88% de ellos han recibido un mínimo de 1 transfusión de paquete globular, tres de los pacientes no ameritaron transfusión de hemoderivados sanguíneos.

En la tabla 6 se evidencia que con un aporte constante de eritropoyetina exógena y transfusiones de hemoderivados restringidas se puede alcanzar niveles adecuados de hematocrito, únicamente en 1 caso se documentó un descenso de hematocrito, sin embargo en este caso el paciente cursa con enterocolitis necrosante lo que afecta el estado hemodinámico del mismo.

6.1 CONCLUSIONES

1. De la población estudiada el 76% de los pacientes se encuentran comprendidos entre las 32 a 34 semanas de edad gestacional y el 24% se encuentran entre las 35 y 36 semanas de edad gestacional.
2. 54% de los pacientes tuvieron adecuado peso al nacer mientras que 46% se consideraron con retraso del crecimiento intrauterino
3. El 88% de los pacientes recibió un mínimo de 1 transfusión de paquete globular, y un mínimo de 3 dosis de eritropoyetina exógena durante el estudio.
4. El 70% de pacientes cursaron con aumento significativo del hematocrito posterior a la administración de eritropoyetina exógena, y hemoderivados sanguíneos para el tratamiento de la anemia del prematuro.
5. Con la población estudiada, no es posible comprobar la eficacia del tratamiento con eritropoyetina exógena únicamente por el uso de hemoderivados en el tratamiento de la anemia.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Establecer los criterios específicos de edad gestacional y peso de los pacientes para el uso de eritropoyetina a edades tempranas, para mejorar la hemodinámica de los pacientes, ya que se han visto mejores resultados a inicios precoces.
- 6.2.2 La evaluación de la eficacia del tratamiento con eritropoyetina exógena y hemoderivados debe ser basada en las características clínicas de los pacientes considerando signos de insuficiencia cardiaca en contraposición a valores de laboratorio.
- 6.2.3 Previo al inicio del tratamiento con eritropoyetina exógena, es conveniente realizar un tamizaje hematológico con registro de hemograma con recuento de eritrocitos, recuento de plaquetas, hematocrito, hemoglobina y reticulocitos, también se recomienda un control de hierro sérico, ferritina, y saturación de transferrina
- 6.2.4 Se recomienda el uso de terapia con eritropoyetina exógena con una dosis semanal, ya que favorece la adherencia al tratamiento principalmente en la terapia ambulatoria y disminuye el trauma a los pacientes por múltiples administraciones semanales.
- 6.2.5 Se recomienda estudio subsiguiente con tratamiento de eritropoyetina exógena con evaluación de los perfiles hemáticos más espaciados así como disminución de la restitución con hemoderivados para facilita la evaluación de la eficacia de la terapia.

VII. REFERENCIAS

1. Attias D. **Pathophysiology and treatment of the anemia of prematurity.** J Pediatr Hematol Oncol 1995; 17 :13-18
2. Bierer R., Peceny M. Hartenberger C., Ohls R. **Erythropoietin Concentrations and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants** Pediatrics Vol. 118 No. 3 September 1, 2006 pp. e635 -e640
3. Bonastre-Blanco, Esther et al **Anemia neonatal** An Pediatr Contin. 2010;8(2):73-80
4. British Committee for Standards in haematology, **transfusión guidelines for Standards in Haematology** British journal of haematology 124, pp 433 – 443
5. Comité de Estudios Fetonatales, **Anemia en el Recién Nacido Prematuro Recomendaciones para el tratamiento** Arch.argent.pediatr 2000:98(4) : 247
6. Contreras, E. Centre de Transfusió i Banco de Teixits, Tarragona. **Incremento de la Eritropoyesis Uso de Eritropoyetina**
7. Donato, Hugo; Vain, Néstor; Rendo, Pablo **Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en período neonatal: indicaciones y controversias** Arch. argent. pediatr;**94(1):28-45, 1996**
8. Donato H. Vain R, Rendo P, Vivas N., Prudent L., Larguia M., Digregorio J., Vecchiarelli C., Valverde R., Garcia C. Subotovsky P., Solana Claudia., Gorenstein A., **Effect of Early Versus Late Administration of Human Recombinant Erythropoietin on Transfusion Requirements in Premature Infants: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial** Pediatrics Vol. 105 No. 5 May 1, 2000 pp. 1066 -1072
9. Fritsch EF **the molecular Biology and Biochemistry of Erithropoietin.** Capitulo 2 en Garnick MB, Erythropoietin in Clinical Applications, Philadelphia: Marcel Dekker Inc, 1990: 39-58.
10. Gómez Diana M.D. **Prevención de anemia en prematuros: transfusiones con eritropoyetina** Hospital de San José, 2006-2008

11. Haiden N., Schwindt J., Cardona F., Berger A., Klebermass K. Wald M., Dohljouser-Vollmuth C., Jilma B., Pollak A. **Effects of a Combined Therapy of Erythropoietin, Iron, Folate, and Vitamin B₁₂ on the Transfusion Requirements of Extremely Low Birth Weight Infants** Pediatrics Vol. 118 No. 5 November 1, 2006 pp. 2004 -2013
12. Huerta E. Sastre et al. **Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Factores neonatales predictores de transfusiones** An Esp Pediatr 1998;49:49-54
13. Hume H. **Red blood cell transfusions for preterm infants: The role of evidence-based medicine.** Sem Perinatol 1997; 21:8-19
14. Jacobs K et al, **isolation an characterization of genomic and cDNA clones of human erithropoietin .** Nature 1985 313:806
15. Kliegman, Robert M. et. al. Nelson Essentials of Pediatrics, Elsevier Saunders China 2006 pp 693-695
16. Lastiri, Jose M. **Variables predictivas de respuesta a la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con anemia y cáncer,** Sección Oncología, Hospital Italiano de Buenos Aires; Servicio de Hematología, Hospital Durand; Laboratorio BioSidus, Buenos Aires 2002; 62: 41-47
17. León Hernández, Ángela Patricia, MD. **Anemia de la prematurez** Pontificia Universidad Javeriana Bogota Colombia Departamento de Pediatría, Guías de pediatría y neonatología
18. Lin F, et al, **Cloning an expretion of the human erithropoitin gene,** Proc natl Acad Sci USA, 1985 82;7580
19. Marti, Juan Luis **Eritropoyetina humana recombínate en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica termina: eficacia y tolerancia.** Universidad Francisco Marroquin Guatemala 1992 pp 9-31
20. Ohls, Robin K MD **Transfusions in the Preterm Infant** NeoReviews Vol. 8 No. 9 September 1, 2007 pp. e377 -e386
21. Omeñaca Teres F. et al **Anemia en el Recién Nacido, Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría** pp 27 – 36

22. Rabalo R., Maria Del Rocio, **Tratamiento de la anemia del prematuro, Evidencias y recomendaciones** Instituto Mexicano de Seguro Social, Jefe de Área Innovación de procesos clínicos Secretaria de Salud 2012 <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>
23. Rocha VL et al. **The effect of human recombinant erythropoietin on the treatment of anemia of prematurity** journal de pediatria 2001 77: 76-83
24. Rodríguez Fernández A., y cols. **Extracciones y transfusiones en el recién nacido Pretérmino** Anales españoles de pediatría, Vol. 49 No. 1 1998
25. Rodríguez Weber, Miguel Ángel et. al. **Neonatología clínica**, editorial McGraw-Hill México 2003 pp 357- 365
26. Rojas Escalante, Dr. Elio División Neonatología. Hospital Materno Infantil Ramón Sarda **Anemias del Recién Nacido guía para el uso de Eritropoyetina**
27. Salvadó A. **Uso de eritropoyetina en anemia del prematuro. En: Alternativas al uso de la sangre y derivados.** Rev Hospital Clínico U de Chile. 2000;11(4):405-408.
28. Salvado G. Antonio et. al. Uso Precoz de la Eritropoyetina en la Prevención de la Anemia del Prematuro **Rev. méd. Chile v.128 n.12 Santiago dic 2000**
29. Sherwood JB et, al **Production of erythroginin by organ culture of rat kidney** Blood, 1972 40; 189-197
30. Strauss RG. **Red blood cell transfusion practices in the neonate.** Clin Perinatol 1995; 22 :641-655.
31. Tagarro, Dr. A et al **Protocolo De Transfusiones de Hematies** Complejo Hospitalario de Toledo, Marzo 2006
32. Vásquez López MA, et al **Comparison between one and three doses a week of recombinant erythropietin in very low birth weight infants** Journal of Perinatology (2011) 31, 118-124 © 2011 Natur América INC, Department of Pediatrics, Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería, Spain.

33. Viejo, Aurora **Desde el laboratorio hasta la clínica Hemoderivados** servicio de hematología y hemoterapia, hospital Universitario de La Paz, España An Pediatr Contin. 2009;7(1):24-8.
34. Zohreh B, et al. **Recombinant Human erythropoietin and blood transfusion in low-birth weight preterm infants under restricted transfusion guidelines**, Saudi med J 2006: Vol 27 (6): 817-820
35. Zon li **the history of Erithropoyetin**, capitulo 1 en Garnick MB Erythropoietin in clinical applications, Philadelphia: Marcel Dekker Inc. 1990 pp 1-38

VIII. ANEXOS

8.1 Anexo No. 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

USO DE ERITROPOYETINA Y HEMODERIVADOS SANGUINEOS EN EL TRATAMIENTO DE ANEMIA DEL PREMATURO

Investigador Dr. Javier Castro

Residente de Pediatría

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad San Carlos de Guatemala

Edad gestacional _____ RCIU Si No

Edad posnatal _____ semanas corregidas

Hematología

Nivel de hematocrito _____ al inicio de tratamiento

_____ 1er semana

_____ 2da semana

Transfusiones de paquete globular

No de transfusiones _____

Uso de Eritropoyetina

No, de dosis _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “USO DE ERITROPOYETINA Y HEMODERIVADOS SANGUINEOS EN EL TRATAMIENTO DE ANEMIA DEL PREMATURO” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.