



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“EFECTO DE LA ERITROPOYETINA EN LA ERITROGENESIS POSTERIOR A
LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO EN RECIÉN
NACIDOS MENORES A 1500 GR”**

T E S I S

para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARÍA ALEJANDRA GIL VARGAS

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

DR. RICARDO GUILLERMO GUERRERO KANAN

Asesor de Tesis



CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

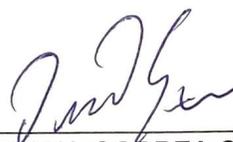
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**“EFECTO DE LA ERITROPOYETINA EN LA ERITROGENESIS
POSTERIOR A LA TRANSFUSION DE CONCENTRADO
ERITROCITARIO EN RECIEN NACIDOS MENORES A 1500 GR”**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. RICARDO GUILLERMO GUERRERO KANAN
Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
MATERIAL Y MÉTODOS	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
DISCUSIÓN	13
REFERENCIAS	17
ANEXOS	19

RESUMEN

“EFECTO DE LA ERITROPOYETINA EN LA ERITROGENESIS POSTERIOR A LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO ERITROCITARIO EN RECIÉN NACIDOS MENORES A 1500 GR”

INTRODUCCIÓN: La anemia en los prematuros tiene múltiples causas, y su gravedad está inversamente relacionada con la edad gestacional y peso al nacimiento, la eritropoyetina ha demostrado su beneficio como tratamiento eficaz, sin embargo aún existe controversia sobre cuándo y en qué dosis se debe iniciar el tratamiento con EPO. El suministro inadecuado de hierro es uno de los principales factores que afectan la eritropoyesis. Dada la falta de evidencia y la variabilidad en los estudios realizados sobre la eficacia de la EPO para inducir la eritropoyesis, este estudio tiene como objetivo describir el índice reticulocitario cuando la EPO administrada en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos después de la primera transfusión.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio descriptivo observacional, retrospectivo en recién nacidos pretérminos con un peso menor a 1500gr, que hayan requerido transfusiones de concentrados eritrocitarios, nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de enero del 2021 a diciembre de 2022. Se estimó la respuesta reticulocitaria en dos grupos uno que recibió EPO en dosis 400-750U/kg/sem y otro que no la recibió posterior a la transfusión de concentrado eritrocitario.

RESULTADOS: Se analizaron 121 casos. En ambos grupos posterior a la primera transfusión se observa una disminución significativa del índice reticulocitario 6.3% vs 3.6%. Se observó un mayor índice reticulocitario en el grupo con tratamiento con EPO después de la primera transfusión (3.23% DS 2.39 vs 4.59% DS 3.2 $p= 0.017$). No se encontraron diferencias tiempo de hospitalización, Hb y Hto al egreso así como en el número de transfusiones o dosis transfusional acumulada al egreso.

CONCLUSIONES: El presente estudio realiza una descripción del comportamiento de la respuesta medular en relación a los reticulocitos posterior a la administración de eritropoyetina después de la transfusión de concentrados eritrocitarios con una respuesta positiva.

ABSTRACT

"EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON ERITROPOIESIS FOLLOWING TRANSFUSION OF RED BLOOD CELL CONCENTRATE IN NEWBORNS WEIGHING LESS THAN 1500 GRAMS"

INTRODUCTION: Anemia in preterm infants has multiple causes, and its severity is inversely related to gestational age and birth weight. erythropoietin has shown its benefit as an effective treatment. However, there is still controversy regarding when and at what dosage erythropoietin treatment should be initiated. Inadequate iron supply is one of the main factors affecting erythropoiesis. Given the lack of evidence and variability in studies on the efficacy of erythropoietin in inducing erythropoiesis, this study aims to describe the benefits of erythropoietin administered to preterm infants weighing less than 1500 grams after the first transfusion, and whether this strategy improves medullary regeneration index.

MATERIALS AND METHODS: This was a descriptive observational retrospective study conducted on preterm newborns weighing less than 1500 grams who required transfusions of red blood cell concentrates. The study included infants born at the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes from January 2021 to December 2022. There were two groups, one that received EPO in doses of 400-750 IU/kg/sem and another that did not receive it after the first red blood cells transfusion

RESULTS: 121 cases were analyzed. In both groups after the first RBC transfusion, a significant decrease in the reticulocyte index was observed 6.3% vs 3.6%. A higher reticulocyte index was observed in the group treated with EPO after the first transfusion (3.23% SD 2.39 vs 4.59% SD 3.2 p = 0.017) No differences were found in hospitalization time, Hb and Hct at discharge, as well as in the number of transfusions or cumulative transfusion dosage at discharge.

CONCLUSIONS: This study provides a description of medullary response in relation to reticulocytes following the administration of erythropoietin after transfusion of erythrocyte concentrates, with a positive response.

ANTECEDENTES

Los avances en neonatología en las últimas décadas han dado como resultado el aumento en la supervivencia de los recién nacido pretérmino, con un aumento exponencial en la incidencia de transfusiones, especialmente en los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacimiento. Hasta el 90% de estos recién nacidos son transfundidos, de los cuales el 58% son < 32 semanas de gestación y más del 70% corresponde a menores de 1500gr al nacimiento. ¹

La anemia del prematuro es multifactorial, y es inversamente proporcional la gravedad de la misma a la edad gestacional de nacimiento del paciente sin embargo el causa más importante en las primeras semanas de vida es la extracción de muestras para pruebas de laboratorio², se estima que en las primeras 6 semanas de vida la pérdida sanguínea por muestras es aproximadamente de 11- 22 ml/kg a la semana ³, entre las causas fisiológicas se encuentran la eritropoyesis ineficaz consecuencia de la inadecuada síntesis de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia⁴, esto debido a que su producción en el periodo neonatal es principalmente en el hígado tejido que tiene menor respuesta a la hipoxia en comparación al riñón. Además de la prematurez existen otras causas de anemia que también afectan al recién nacido prematuro como pérdidas sanguíneas (ej. Desprendimiento de placenta, transfusión feto-feto o hemorragia), hemólisis (ej. incompatibilidad Rh) y disminución en la producción (ej. Sepsis) ⁵.

Desde 1985 el uso de eritropoyetina humana recombinante (EPO) fue autorizada para uso humano y ha sido una alternativa segura a la administración de concentrado eritrocitario (CE) en el tratamiento de la anemia del prematuro. Aunque existe todavía controversia sobre cuándo y en que dosis se debe iniciar el tratamiento EPO en bebés de muy bajo peso al nacer (<1500 gramos).⁶ En los primeros ensayos e informes asociados a la EPO en anemia estaban centrados en disminuir el número de transfusiones por estimulación de la eritropoyesis, sin embargo. estudios posteriores encontraron que la respuesta a la EPO estaba influenciada por⁷:

1) Volúmenes significativos de pérdida de sangre, especialmente en los bebés más pequeños y enfermos

2) La propia fisiología de EPO que requiere de días a semanas para aumentar el hematocrito,

3) Necesidad de suplementos de proteínas, hierro, folatos, complejos vitamínicos y minerales.

Uno de los principales factores es el aporte inadecuado de hierro para poder llevar a cabo una adecuada eritropoyesis, y por otro lado posterior a cada evento de transfusión existe el riesgo intoxicación por hierro por una baja capacidad de unión al hierro y un sistema antioxidante inmaduro.

Recordando que la concentración total de hierro al tercer trimestre en un feto es de 75mg por kilo de peso con un traspaso de hierro diario aproximado de 1.6-2 mg/ kg. El 70% del hierro fetal se encuentra unido a la masa eritrocitaria unido a la hemoglobina. Cada gramo de hemoglobina sintetizada requiere de un aporte de 3.5mg de hierro, cuando las reservas de hierro no cumplen con las demandas necesarias para la eritropoyesis, la utilización de hierro es priorizada entre los órganos, principalmente en sistema nervioso central y cardiológico antes que el sistema hematopoyético.⁸

Los niveles de ferritina se encuentran disminuidos en aquellos pacientes que no reciben transfusiones en comparación con aquellos que han recibido al menos 100 ml de eritrocitos. El uso de eritropoyetina en lugar de transfusión de eritrocitos, sin un aporte adecuado de hierro, conlleva a la depleción de las reservas de hierro en el cuerpo. La academia americana de pediatría recomienda el aporte de hierro de 6mg por kg por día en recién nacidos pretérmino que estén recibiendo eritropoyetina, sin embargo, esta dosis puede no ser suficiente, requiriendo dosis hasta de 11mg por kg para cumplir con las demandas de hierro por la eritropoyesis inducida por eritropoyetina y para el crecimiento adecuado.

Un hallazgo consistente en los estudios controlados es la elevación del hematocrito en los pacientes tratados con EPO en comparación con los controles/placebo. Por lo que el uso de EPO generalmente resulta en un aumento de 4 a 6% de hematocrito.^{9,10} El aumento del hematocrito puede beneficiar al bebé al aumentar el oxígeno disponible para los tejidos y al disminuir los eventos adversos posiblemente asociados con transfusiones.

Debido a la escasa evidencia y heterogeneidad en los trabajos realizados, con resultados variables en cuanto a la eficacia del fármaco para inducir eritropoyesis, en este trabajo tratamos de describir el beneficio a nivel eritropoyesis de la EPO administrada en pretérminos menores de 1500gr posteriores a la primera transfusión y si esta estrategia mejora los índices de regeneración medular (índice reticulocitario) comparado con su efecto previo a la administración de CE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo observacional, retrospectivo en recién nacidos pretérminos con un peso menor a 1500gr, que hayan requerido transfusiones de concentrados eritrocitarios, nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de enero del 2021 a diciembre de 2022. Se incluyeron los recién nacidos que requirieron transfusión de al menos un concentrado eritrocitario durante su hospitalización, ésta se consideró que permaneciera más de 21 días para la evaluación del comportamiento reticulocitario. Se excluyeron todos aquellos pacientes que no recibieron transfusión de concentrado eritrocitario, que cursaran con un egreso o mortalidad, menor a 21 días de vida, patología abdominal mayor (requiriendo más de dos intervenciones quirúrgicas). Además se excluyeron pacientes que no contaran con expediente electrónico completo. Se realizó una descripción de la terapia con eritropoyetina en relación al tiempo de administración así como la dosis final al egreso del paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos se presentan como media y desviación estándar en caso que su distribución fuera normal y como mediana y rango inter cuartil en caso de distribución no normal. Las variables cuantitativas ordinales se evaluaron mediante correlación de Pearson o Rho Spearman acorde a su distribución. Para comparar los resultados de índices reticulocitarios, hemoglobina, hematocrito en comparación con los valores pre y postransfusión se utilizó la prueba de t de student para muestras pareadas. Se realizó un análisis de subgrupo tomando en cuenta solo los pacientes que recibieron EPO como esquema de neuroprotección para evaluar si había diferencia en las variables pretransfusión.

Para descartar o confirmar la hipótesis la relación entre los niveles de Hb y Hto y Reticulocitos con relación al uso de eritropoyetina posterior a la primera transfusión se realizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney). Se utilizó un valor de $p < 0.05$ para determinar la significancia estadística. Se utilizó el software SPSS en su versión 23 para la compilación y análisis de datos.

RESULTADOS :

Durante los años 2021-2022 en el Instituto Nacional de Perinatología nacieron 251 recién nacidos menores de 1500 g, 121 cumplieron criterios Se excluyeron 131 por no contar con expediente completo o criterios de exclusión

Del total de muestra de 121 pacientes encontramos que el 67 (55.4%) de los pacientes de la muestra no recibieron eritropoyetina inmediatamente posterior a la primera transfusión, mientras que 57 (44.6%) si recibieron posterior a la primera transfusión en dosis de 400 y 750U/kg/semana. (44 y 66% respectivamente)

En ambos grupos posterior a la primera transfusión se observa una disminución significativa del índice reticulocitario comparado con los niveles pretransfusionales a la misma 6.11% vs 3.23 % como se observa en la tabla 2; en esta se observa que los pacientes que recibieron eritropoyetina inmediatamente después de la primera transfusión tanto la hemoglobina, (12.6 gr vs 13.04 $p=0.08$) y el

hematocrito (36.9 vs 38.8 p= 0. 055) son similares en ambos grupos; sin embargo se encuentra que el índice reticulocitario (3.23% DS 2.39 vs 4.59% DS 3.2 p= 0.017) eran significativamente mayores en pacientes que recibieron eritropoyetina posterior a la primera transfusión

El 76% de los pacientes (92) recibieron esquema de neuro protección con eritropoyetina a dosis de 1000UI/kg/do por 6 dosis. En ambos grupos fue similar la distribución de estos pacientes: 41% en el grupo control y 38% en el grupo con la maniobra. Se analizo por subgrupos de los pacientes que recibieron el esquema de neuro protección al nacimiento, tratando de evaluar si esta tenía diferencias en ambos grupos. La Hb y hematocrito pretransfusión independientemente en ambos grupos fue muy similar Hb media pretransfusional de 10.46gr/dl (DS 1.98) Hto 31.1% (DS 5.1) vs Hb media de 10.21 gr/dl (DS 1.39) Hto 29.1% (DS 3.9) pero se constata una diferencia significativa en los valores de reticulocitos pre transfusional en los pacientes que recibieron esta maniobra 6.42 % (4.18 DS) y 3.95 % (2.39 DS) respectivamente con $p < 0.05$

Sin embargo dado que los pacientes que recibieron este esquema son menores de 1000gr (97%) al nacimiento se observa que a pesar de recibir EPO desde el nacimiento este subgrupo recibieron antes su primer transfusión (18 días (12.3DS) vs 20 (12.1DS) días de VEU) en comparación con lo que no recibieron esquema de neuro protección, además de que su dosis transfusional 40 ml/kg y 4.8 transfusiones promedio en comparación de los que no recibieron 38.7 ml/kg y 2.7 transfusiones ($p < 0.05$) siendo la diferencia primordial en ambos grupos el peso y la edad gestacional al nacimiento con media 925 gr vs 1236gr. Y 29 (2.2 DS) vs 31.6 (2DS) con $p < 0.008$.

Tabla 2. Comparación de medias de ambos grupos

	EPO_POST	N	Media	Desviación estándar	Significancia de diferencia
HB_PRE	NO	67	10.485	1.9865	
	SI	54	10.341	1.6458	
HTO_PRE	NO	67	31.122	5.6446	
	SI	54	30.800	4.4524	
RETIS_PRE_TRANS	NO	67	6.11	3.523	
	SI	54	5.49	4.471	
HB_POS_T	NO	67	12.60	1.497	0.055
	SI	54	13.04	1.698	
HTO_POS_T	NO	67	36.90	4.339	0.08
	SI	54	38.84	4.699	
RETIS_POS_T	NO	67	3.23	2.349	0.017
	SI	54	4.59	3.202	

Hb gr/dl Hto %, Reticulocitos : Índice Reticulocitario estimado p <0.05 significancia estadística.

Durante su hospitalización el 25.6 % (31) recibió hierro y solo el 28.9% (35) recibió ácido fólico previo a su primera transfusión.

En promedio los pacientes incluidos en la muestra recibieron 3.98 transfusiones en promedio durante su estancia intrahospitalaria con un volumen medio de 48 ml/kg la media de hemoglobina pre- transfusional fue de 10.3mg/dl (6.9 – 18.3) y de hematocrito pre – transfusional de 30.9 % (18.6 – 55.6). No se encontraron diferencias estadísticas significativas cuando se usó la EPO posterior a la transfusión en comparación de los que no la usaron en tiempo de hospitalización, Hb y Hto al egreso así como en el número de transfusiones o dosis transfusional acumulada al egreso. Ver tabla 3

Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de NoTRANS_TOTALES es la misma entre las categorías de EPO_POST.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.366	Conserve la hipótesis nula.
2	La distribución de DOSIS_TRANSF es la misma entre las categorías de EPO_POST.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.252	Conserve la hipótesis nula.
3	La distribución de DIAS_HOSPI_COMPLETO es la misma entre las categorías de EPO_POST.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.322	Conserve la hipótesis nula.
4	La distribución de HB_EGRESO es la misma entre las categorías de EPO_POST.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.592	Conserve la hipótesis nula.
5	La distribución de HTO_EGRESO es la misma entre las categorías de EPO_POST.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.995	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es .05.

DISCUSIÓN

Estudios iniciales demostraron la actividad eritropoyética relacionada a la administración de EPO de forma dosis dependiente en pacientes pretérmino, demostrando que la exposición disminuía el volumen cumulativo de transfusión, así como el número de transfusiones previo al egreso.¹¹ Aher et al⁶ publicaron un metanálisis compuesto de cuyo objetivo primario era evaluar la eficacia y la seguridad con la administración temprana de EPO en pacientes pretérmino en los primeros 7 días de vida, y la reducción en el número de transfusiones de CE con un Riesgo Relativo (RR) 0.79 (95% CI 0.74-0.85); un número necesario a tratar de 7 (95%CI 8-25) y una reducción significativa en el volumen utilizado de 7ml/kg sangre transfundida al compararlo con el uso de placebo, así como del número de donadores aparente, pero con grado de evidencia bajo. En análisis secundarios encontraron algunos beneficios adicionales como la reducción en el riesgo de enterocolitis necrotizante RR 0.69 (95% CI 0.74-0.85). No se demostró incremento en el riesgo de retinopatía grado III, o alguna diferencia en beneficio en el desarrollo neurológico.

Con la intención de crear nuevas guías de manejo clínico que pudieran identificar a los pacientes que tienen una respuesta reticulocitaria más adecuada se han encontrado factores implicados en la falta de respuesta a la eritropoyetina como: edad gestacional, peso al nacimiento, sepsis, reactantes proinflamatorios, hiperoxia. Así como suplementación de hierro, proteínas y ácido fólico. Sin embargo, la variabilidad en el uso de la EPO para prevención y tratamiento de anemia, no ha tenido una adecuada dirección para identificar a los pacientes que tendrán una respuesta reticulocitaria más adecuada. En este estudio pudimos identificar que al comparar el índice reticulocitario es mayor en pacientes que reciben EPO en la primera semana como estrategia neuro protección, pero sin encontrar evidencia de que esta misma estrategia disminuya el número de transfusiones o dosis transfusional acumulada. Posterior a la transfusión inicial se documenta que el uso de eritropoyetina en dosis de 400-750UI/kg/semana aumenta el índice reticulocitario de manera significativa, en comparación de los que no la reciben, por lo que consideramos que la deficiencia de hierro pudiese

condicionar un factor determinante en la respuesta medular, circunstancia que se explica por que la EPO es un antioxidante y promueve la incorporación de hierro libre a la hemoglobina, la cual aumenta después de una transfusión y esto resulta en aumento de la producción de reticulocitos.

En un estudio realizado por Matthew y cols,¹² se llevó a cabo una simulación utilizando un modelo de farmacocinética/farmacodinámica en 27 recién nacidos críticamente enfermos con muy bajo peso al nacer. Los resultados indicaron que, al simular una dosificación óptima de EPO, se predijo que el 46% de los bebés evitarían las transfusiones de glóbulos rojos, ya que los niveles simulados de hemoglobina se mantendrían por encima de los criterios establecidos para activar dichas transfusiones en el ensayo PINT. Este porcentaje es más alto que el valor del 20% obtenido en una combinación de 16 ensayos clínicos anteriores en los que se administró EPO a recién nacidos prematuros siguiendo una dosis estándar sin considerar las características clínicas y de laboratorio de cada bebé individual. Creemos que parte de esta diferencia probablemente se debe al hecho de que, en el presente estudio, la dosificación simulada de EPO se optimizó teniendo en cuenta varias características que predicen la capacidad de cada bebé para responder o no a la EPO.

Otra razón de la diferencia puede ser que la dosis total de EPO utilizada en la simulación actual (1.800 U/kg/semana) es relativamente alta en comparación con la utilizada en ensayos clínicos publicados. En los 16 ensayos clínicos analizados para evitar las transfusiones de glóbulos rojos, solo 1 utilizó una dosis más alta de EPO (2.100 U/kg/semana) que el estudio de simulación actual¹³ Este ensayo también informó que un número significativamente menor de bebés en el grupo de EPO necesitaba transfusiones de glóbulos rojos en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos = 0,65, intervalo de confianza del 95% [0,46, 0,93]). Es difícil comparar estos 16 ensayos clínicos de EPO con nuestro estudio de simulación debido a su heterogeneidad, como se indica por la variabilidad en la dosificación de EPO, las vías de administración y los criterios de inclusión. En futuros análisis utilizando el modelo de farmacocinética/farmacodinámica, se

podrían considerar criterios alternativos para activar las transfusiones de glóbulos rojos a medida que se identifiquen criterios basados en evidencia. Esto sería fácil de implementar ya que el método de optimización no depende de criterios específicos para activar las transfusiones de glóbulos rojos.

A pesar de que el uso de la eritropoyetina ha demostrado ser de utilidad como estimulante de la eritropoyesis en recién nacidos pretérmino y en una reducción de transfusiones de concentrados eritroides; existen diferentes estudios con modelos simuladores donde se describe el comportamiento de la respuesta de la eritropoyesis posterior a la administración de eritropoyetina en la que diversos factores intervienen.

La dinámica de la eritropoyesis en la anemia del prematuro ha sido estudiada por Mohammad I y cols ¹⁴ quienes describen el papel de la eritropoyetina como un factor estimulante de la producción de eritrocitos según un modelo fisiológico. Sugieren que el uso de eritropoyetina es más eficaz a medida que avanza la edad gestacional. En este modelo, la eritropoyetina se identificó como el principal predictor del nivel de producción de hemoglobina. Se observó que la edad gestacional es un factor importante en la respuesta al tratamiento de la anemia del prematuro. La eficacia de la eritropoyetina como estimulante de la producción de glóbulos rojos aumenta de manera proporcional a la edad gestacional, mientras que la cantidad de transfusiones disminuye de forma inversamente proporcional a la edad gestacional.

Dalia M. El-Lahony ¹⁵ y colaboradores realizaron un estudio comparativo del uso de eritropoyetina semanal aunado a la transfusión de concentrado eritrocitario para anemia del prematuro con el grupo control con uso de transfusión de forma exclusiva en recién nacidos pretermino menores a 30 SDG menores a 1500 gr en el que se observó que si bien durante la primer semana de vida no hubo diferencia en ambos grupos en relación a la hemoglobina y hematocrito, al final de la segunda semana así como los subsecuentes controles al término de la cuarta semana de vida hubo una respuesta estadísticamente significativa en comparación con la hemoglobina y hematocrito así el número de concentrados eritrocitarios.

CONCLUSIONES

El presente estudio realiza una descripción del comportamiento de la respuesta reticulocitaria posterior a una transfusión de concentrado eritrocitaria donde se observa una disminución consistente del índice reticulocitario, dada la disminución consecuente en los niveles de EPo endógenos posteriores a la administración de un paquete globular, si bien la estrategia de administrar EPo debería estar guiada por la intención de preservar los niveles de hemoglobina en rangos seguros, la descripción del aumento significativo de los niveles reticulocitarios en pacientes que reciben EPo posterior al primer evento transfusional debería considerarse como una de las estrategias para su uso terapéutico y con la intención de mejorar su eficacia. Sin embargo la siguiente fase de estudio debería implicar la evaluación de los diferentes factores como el estado clínico, sepsis, respuesta inflamatoria así como reserva de hierro, peso al nacimiento y edad gestacional que alteran la respuesta medular, los niveles endógenos de EPO, y el perfil de seguridad. Hacen falta más estudios comparativos y aleatorizados para concluir si la terapia con eritropoyetina inmediatamente después de la transfusión de concentrado eritrocitario es eficaz como manejo de la anemia del prematuro.

REFERENCIAS

1. German KR, Juul SE. Neonatal Anemia. *Curr Pediatr Rev.* 2022;19(4):388-394. doi:10.2174/1573396319666221121140627
2. Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2019;0(0):1-6. doi:10.1080/14767058.2019.1670800
3. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews.* 2008;9(11):e520. doi:10.1542/neo.9-11-e520
4. Sims ME, Sims ME. Neonatal Anemia at Birth. Published online 2011. doi:10.1542/neo.12-1-e42
5. Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):2-9. doi:10.1016/j.siny.2015.12.001
6. Lopriore E. Updates in Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Preterm Neonates. *Am J Perinatol.* 2019;36:S37-S40. doi:10.1055/s-0039-1691775
7. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. *Br J Haematol.* 2020;188(3):354-366. doi:10.1111/bjh.16233
8. Cheng C, Juul S. Iron Balance in the Neonate. *Neoreviews.* 2011;12(3):e148-e158. doi:10.1542/neo.12-3-e148
9. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the Preterm Infant: Erythropoietin Versus Erythrocyte Transfusion-It's not that Simple. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):111-123. doi:10.1016/j.clp.2008.09.009
10. Francisco López-Catzín J, Bolado-García PB, De Jesús Gamboa-López G, Medina-Escobedo CE, Rubí Cambranes-Catzim L. *Decreased Transfusions in Preterm Infants with Anemia Treated with Erythropoietin.* Vol 54.; 2016.
11. Patel S, Ohls RK. Darbepoetin Administration in Term and Preterm Neonates. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):557-566. doi:10.1016/j.clp.2015.04.016
12. Rosebraugh MR, Widness JA, Veng-Pedersen P. Multidose optimization simulation of erythropoietin treatment in preterm infants. *Pediatr Res.* 2012;71(4):332-337. doi:10.1038/pr.2011.75

13. Ohls RK. *Human Recombinant Erythropoietin in the Prevention and Treatment of Anemia of Prematurity*.
14. Saleh MI, Nalbant D, Widness JA, Veng-Pedersen P. Population pharmacodynamic analysis of erythropoiesis in preterm infants for determining the anemia treatment potential of erythropoietin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304:772-781.
doi:10.1152/ajpregu.00173.2012.-A
15. El-Lahony DM, Saleh NY, Habib MS, Shehata MA, El-Hawy MA. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2020;13(3):147-151.
doi:10.1016/j.hemonc.2019.08.004

ANEXOS

Tabla descripción poblacional

Tabla 1. Cuadro descriptivo de la población y características clínicas de 121 pacientes menores de 1500 g en el 2021-2022 con diagnóstico de anemia del prematuro que se transfundieron

Características demográficas	n= 121
Cesárea	106 (87.6%)
Embarazo Gemelar	43 (35.5%)
Peso de nacimiento	943 g (506 – 1360)
Edad Gestacional	30.1 (24.5 – 35)
Pequeño para edad gestacional	64 (52%)
Sexo masculino	63 (52.1%)
Esteroides prenatales completo	53 (43.8%)
Administración de Surfactante	102 (84.3%)
Apgar 5 minuto	7 (0 – 9)
Incompatibilidad a RH	3 (2.5%)
SDR	57 (98%)
HIV	
Grado I	37 (30.6%)
Grado II	19(15.7%)
Grado III	8 (6.7%)
ECN	
Sospecha	23(19%)
Confirmada	41(33.9%)
Quirúrgica	1(0.8%)
DBP	

LEVE	54 (44.6%)
MODERADA	57(47.1%)
Retinopatía del prematuro	66 (55.5%)
Grado 1	40(33%)
Grado 2	24(19.8%)
Grado 3 o mas	2(1.6%)
Dias de hospitalización (Media)	86 dias (24-295 dias)
Biometrías Hemáticas solicitadas	15.2 (3-82)
Mortalidad	19 (15.7%)
Dosis EPO acumulada UIkg	5857 (750-10500)
Hb egreso gr/dl	12.1 (10.1-13.5)
Hto egreso %	37 (32-39.2)
Uso de oxigeno domiciliario	76 (62%)