

J. Figueras Aloy, X. Carbonell Estrany

An Esp Pediatr 1998;49:46-48.

Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro

En este número de *Anales Españoles de Pediatría* se incluyen dos trabajos sobre las «Extracciones y transfusiones en el recién nacido pretérmino» y la «Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Factores neonatales predictores de transfusiones». Ambos estudios son complementarios y concluyen en que los prematuros más inmaduros y más enfermos son los que requieren más extracciones sanguíneas y necesitan más transfusiones; además, la administración de eritropoyetina humana recombinante (EPO) disminuye la necesidad de transfusiones tardías.

La anemia en el prematuro suele tener tres componentes, de aparición sucesiva en el tiempo:

1. **Anemia hemorrágica**, presente en las 2 primeras semanas de vida y relacionada, sobre todo con las extracciones sanguíneas para analítica⁽¹⁾. Su intensidad depende de la inmadurez del prematuro y de la gravedad de su patología, cuantificada con el test de SNAP⁽¹⁾. Se han descrito extracciones por flebotomía de hasta 70 mL/kg⁽²⁾. En los prematuros de peso inferior a 750 g no es infrecuente que requieran extracciones superiores al 10% de su volemia cada día⁽³⁾, pudiéndose contabilizar al final de la primera semana cifras totales que oscilan entre 24 y 67 mL/kg, dependiendo del nivel de gravedad clínica⁽⁴⁾.

2. **Anemia hiporregenerativa**, presente a partir de las 2 semanas de vida y con máxima intensidad entre las 4-6 semanas. Se relaciona con la vida corta de los hematíes, el crecimiento acelerado del prematuro y los niveles siempre bajos de EPO, incluso en situación de hipoxemia⁽⁵⁾. Tiene menos importancia la gravedad clínica infantil⁽¹⁾. Esta anemia hiporregenerativa es normocítica y normocrómica, lo que indica que el hierro es bien utilizado, con reticulocitos muy bajos y tanto más precoz e intensa cuanto menor sea la edad gestacional⁽⁵⁾. Otro aspecto a considerar es la disminución de EPO y frenación medular que condiciona la administración de una transfusión sanguínea, con lo cual la práctica de transfusiones aumentaría la anemia hiporregenerativa.

3. **Anemia ferropénica del lactante**, muy tardía, por los depósitos insuficientes de hierro del prematuro. Su incidencia se eleva tras el tratamiento con EPO recombinante⁽⁶⁾, que aumenta el consumo de hierro.

Para **prevenir la anemia en el prematuro** debe intervenir a varios niveles⁽⁷⁾:

- Permitir una ligera transfusión placentofetal pinzando el cordón umbilical a los 30 segundos, y manteniendo entretanto el neonato a un nivel inferior a la placenta.

- Reducir el volumen y la frecuencia de las extracciones sanguíneas en el recién nacido, planificando las analíticas y utilizando micrométodos. No es infrecuente que, incluso con ellos, sean necesarias cantidades de sangre que oscilan entre 0,2-0,5 mL para efectuar las pruebas habituales⁽¹⁾.

- Evitar, en lo posible, las transfusiones al recién nacido, usando unos criterios más estrictos para indicirlas⁽⁸⁾.

- En caso de necesitar una transfusión, utilizar autotransfusiones de sangre del propio cordón (recoger la mayor cantidad posible -hasta 75 mL- en los partos prematuros por debajo de 30 semanas, fraccionarla y conservarla^(9,10), o transfusiones de donante único (utilizar 3-4 bolsas fraccionadas del mismo donante, alargando la fecha límite de la sangre no utilizada a 35-42 días)⁽¹¹⁾.

- Considerar la administración de EPO + hierro.

En la **actual asistencia del prematuro** ha coincidido la introducción de la terapia con EPO + hierro y la reducción de las transfusiones de sangre al aplicar criterios de indicación más estrictos. Por ello, es difícil en los trabajos publicados deslindar la influencia de cada una de las variables citadas en la disminución global del número de transfusiones en el prematuro⁽¹²⁾.

Las **indicaciones de transfusión en el recién nacido** con criterio estricto más aceptadas en la actualidad son⁽¹³⁾:

- Hematócrito $\leq 20\%$ en prematuros asintomáticos con reticulocitos inferiores a 100.000/ μ L.

- Hematócrito $\leq 30\%$ en prematuros con $FiO_2 < 0,35$, CPAP o ventiloterapia con PMVA < 6 cm agua, aumento de peso inferior a 10 g/día durante 4 días y recibiendo más de 100 Kcal/kg/día, apneas con bradicardia a pesar del tratamiento con xantinas, taquicardia superior a 180 lpm o taquipnea superior a 80 rpm durante más de 24 horas, o necesidad de cirugía.

- Hematócrito $\leq 35\%$ en neonatos con $FiO_2 > 0,35$, CPAP o ventiloterapia con PMVA ≥ 6 cm de agua.

La menor utilización de transfusiones sanguíneas reduce sus principales riesgos: transmisión de infecciones (VHB, VHC, CMV, VIH y, quizás, otras todavía no conocidas), sobrecarga hídrica, trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base, so-

Servicio de Neonatología. Hospital Clínic-Maternitat. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Unitat Integrada de Pediatría. Universidad de Barcelona.

brecarga de hierro, riesgo de hemólisis e isoimmunización, exposición a agentes extraños (plástico de las bolsas, etc.) y riesgo de rechazo (enfermedad injerto contra huésped).

El **tratamiento con eritropoyetina recombinante** en la anemia en el prematuro se justifica, por un lado, por los bajos niveles de EPO a causa de su producción preferentemente hepática (menos sensible a la anemia y a la hipoxia) y por su mayor aclaramiento plasmático⁽¹⁴⁾ y, por otra parte, por el número adecuado de progenitores eritroides (BFU-E, BPA)⁽¹⁵⁾ existentes en el prematuro. Numerosos estudios^(2,16-19) han mostrado una correcta respuesta eritropoyética con síntesis de hemoglobina fetal⁽²⁰⁾ ante la administración de EPO en el prematuro. Esta respuesta es dosis-dependiente y cursa siempre con un aumento de reticulocitos y disminución de la ferritina, con lo cual la cantidad recibida de hierro puede actuar como limitante del efecto⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, el tratamiento con EPO debería definirse como **tratamiento con EPO + hierro**. La administración de eritropoyetina estimula la incorporación de hierro por el eritrocito, pero no aumenta la absorción intestinal de hierro⁽²¹⁾. El hematócrito varía poco. La administración de EPO + hierro no presenta efectos secundarios, y sólo algunos trabajos citan la posibilidad de neutropenia^(18,22).

El **protocolo para la administración de eritropoyetina + hierro** más aceptado en la actualidad^(12,21,23-26) es el siguiente:

- **Indicaciones:** prematuro con peso inferior a 1.500 g o edad gestacional inferior a 32 semanas.

- **Eritropoyetina:** inicio entre los 3-7 días de vida; dosis de 250 U/kg, 3 días por semana, subcutánea o endovenosa en perfusión continua durante 4 horas.

- **Hierro:** inicio 3-7 días después de la eritropoyetina; por vía oral, desde 2 hasta 12 mg/kg/día de hierro elemental (media de 8); por vía endovenosa (hierro-dextrano), 1 mg/kg/día de hierro elemental mezclado en la nutrición parenteral; procurar mantener una ferritina > 100 ng/mL o un índice de saturación de la transferrina (IST) > 16%.

- **Duración:** mínimo de 4-6 semanas.

La **administración de EPO + hierro** disminuye el número de transfusiones necesarias hasta un 20-40% menos, con menor efecto en prematuros graves⁽¹⁹⁾, pero útil en caso de displasia broncopulmonar^(6,27). No obstante, los estudios multicéntricos no arrojan resultados tan satisfactorios. El multicéntrico americano⁽¹²⁾ encuentra poco efecto, ya que durante la fase del estudio las transfusiones se reducían de 1,6 a 1,1, pero al contabilizar todas las transfusiones sólo disminuían de 5,3 a 4,6. El multicéntrico sudafricano⁽²⁸⁾ muestra una escasa reducción de las transfusiones en los prematuros tratados, pero la población estudiada padecía poca patología. El multicéntrico europeo⁽²⁹⁾ no encuentra diferencias en las necesidades transfusionales en las dos primeras semanas de tratamiento, pero los criterios para transfundir eran poco estrictos. El prematuro de mayor peso y más estable responde mejor a la administración de EPO + hierro, pero es el que necesita menos transfusiones y, por lo tanto, requiere menos la EPO + hierro para evitarlas. En cambio, el prematuro de bajo peso extremo que está enfermo es el que más necesita las transfusiones tras el nacimiento, y es el que parece

responder peor a la administración de EPO + hierro⁽¹⁴⁾. En contrapartida, todos los estudios citados muestran diferencias, tanto en el volumen total de sangre extraída y en los criterios transfusionales, como en el momento de inicio, dosificación o duración de la medicación. Todo ello dificulta la valoración de las conclusiones que puedan derivarse.

Respecto a la **relación coste/beneficio**, algunos autores defienden su eficiencia^(30,31), en especial en los menores de 750 g⁽³²⁾. Además, dada la disponibilidad en los modernos bancos de sangre de múltiples transfusiones de concentrado de hematíes a partir de una única donación, lo notorio sería que el tratamiento con EPO + hierro evitara la primera transfusión a los prematuros que no la hubieran requerido en las dos primeras semanas de vida, o bien evitara la necesidad de un segundo donante cuando ya hubiera sido previamente transfundido⁽¹⁾. Es posible que los prematuros más beneficiados sean los de menor peso y tratados más precozmente por vía endovenosa. No obstante, este subgrupo también podría manifestar más efectos secundarios. Otro grupo de prematuros en que la EPO + hierro sería útil incluiría aquellos que previsiblemente sólo necesitarían una o dos transfusiones tardías. Cabe desarrollar modelos multivariantes para identificar a estos prematuros⁽¹⁾.

Son necesarios todavía estudios multicéntricos sobre el efecto de la EPO + hierro en los pretérminos de peso inferior a 1.000 g y en especial en los menores de 750 g⁽³²⁾. Cada vez parece más probable que la fórmula terapéutica más adecuada será la administración muy precoz de EPO + hierro. Posiblemente se recurrirá a la vía endovenosa^(33,34), junto con la nutrición parenteral⁽³⁾, sobre todo si la absorción de hierro oral se presume errática o imposible. La eficacia se potencia con un mayor aporte nutritivo y suplementos proteicos en la dieta⁽³⁵⁾ hasta alcanzar 3,5 g/kg/día de proteínas⁽³⁶⁾. Todo ello todavía no está estandarizado^(14,37) ni se conocen suficientemente los posibles efectos secundarios. La EPO es una potente hormona y debe analizarse su influencia sobre otros órganos y el resto de elementos de la médula ósea. Los suplementos de hierro, especialmente endovenosos, pueden aumentar el riesgo infeccioso y acrecentar el estrés oxidativo favoreciendo la hemólisis, retinopatía y neumonitis⁽¹⁴⁾. Por todo ello, la EPO y el hierro endovenoso sólo deberían ser prescritos a los prematuros con muy bajo peso, previo consentimiento informado de sus familias respecto a que se trata de un tratamiento experimental⁽³⁵⁾.

En definitiva, los trabajos publicados hasta la actualidad referentes a la administración de EPO + hierro no dan una respuesta completa a la problemática de la anemia de la prematuridad. En los prematuros de más de 1.000 g las necesidades transfusionales son menores y el beneficio del tratamiento con EPO + hierro debería demostrarse además en su seguimiento somático, neurológico, inmunológico y hematológico⁽²⁵⁾. En los prematuros de menos de 1.000 g su utilidad real todavía no está bien dilucidada. A través de los estudios efectuados se ha tomado conciencia de la absoluta necesidad de restringir las flebotomías y unificar unos criterios transfusionales más estrictos. A estas premisas hay que añadir la administración muy precoz de EPO, asegurar unos depósitos correctos de hierro (utilizando la vía e.v. si se demuestra

su inocuidad) y garantizar un correcto aporte nutritivo. Sólo con estudios multicéntricos amplios así estructurados se conocerá el verdadero valor de la EPO en el período neonatal.

Bibliografía

- 1 Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Hallowell W. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998; **101**:194-200.
- 2 Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N y cols. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: Results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; **118**:949-955.
- 3 Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Pediatr* 1997; **131**:661-665.
- 4 Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:399-404.
- 5 Lachance C, Cheessex P, Fourn JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994; **125**:278-282.
- 6 Al-Kharfy T, Smyth JA, Wadsworth L, Krystal G, Fitzgerald C, Davis J, Milner R. Erythropoietin therapy in neonates at risk of having bronchopulmonary dysplasia and requiring multiple transfusions. *J Pediatr* 1996; **129**:89-96.
- 7 Bifano EM, Curran TR. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit: current trends and future prospects. *Clin Perinatol* 1995; **22**:657-670.
- 8 Rodríguez-Miguélez JM. Transfusiones en el recién nacido. *Arch Pediatr* 1993; **44**:90-94.
- 9 Anderson S, Fangman J, Wager G, Uden D. Retrieval of placental blood from the umbilical vein to determine volume, sterility and presence of clot formation. *Am J Dis Child* 1992; **146**:36-39.
- 10 Strauss RG. Autologous Transfusions for Neonates Using Placental Blood. A Cautionary Note. *Am J Dis Child* 1992; **146**:21-22.
- 11 Perapoch J, Castilla J, Llopert T, Castellá D, Salcedo S. Reducción de la exposición a múltiples donantes en recién nacidos pretérmino de peso inferior a 1.500 g. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:551-552.
- 12 Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Gleason CA, Bifano EM y cols. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; **95**:1-8.
- 13 Strauss RG. Red blood cell transfusion practices in the neonate. *Clin Perinatol* 1995; **22**:641-656.
- 14 Strauss RG. Recombinant erythropoietin for the anemia of prematurity: still a promise, not a panacea. *J Pediatr* 1997; **131**:653-655.
- 15 Ohls RK, Liechty KW, Turner MC, Kimura RE, Christensen RD. Erythroid «Burst Promoting» activity in serum of patients with de Anemia of Prematurity. *J Pediatr* 1990; **116**:786-789.
- 16 Messer J, Haddad J, Donato L, Astruc D, Matis J. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics* 1993; **92**:519-524.
- 17 Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, Wyss M. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: A pilot study. *J Pediatr* 1990; **116**:779-786.
- 18 Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; **68**:291-296.
- 19 Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Tsakiris D. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr Res* 1993; **34**:675-679.
- 20 Bard H, Widness JA. Effect of recombinant human erythropoietin on the switchover from fetal to adult hemoglobin synthesis in preterm infants. *J Pediatr* 1995; **127**:478-480.
- 21 Widness JA, Lombard KA, Ziegler EE, Serfass RE, Carlson SJ, Johnson KJ, Miller JE. Erythrocyte incorporation and absorption of 58-Fe in premature infants treated with erythropoietin. *Pediatr Res* 1997; **41**:416-423.
- 22 Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; **119**:781-788.
- 23 Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1993; **20**:169-191.
- 24 Shannon K. Recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. *Clin Perinatol* 1995; **22**:627-640.
- 25 Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; **127**:291-297.
- 26 Javier Manchón G, Natal A, Coroleu W, Zuasnarab A, Badía J, Junca J, Bel J, Sabado C, Prats J. Estudio multicéntrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:587-592.
- 27 Griffiths G, Lall R, Chatfield S, Short A, Mackay P, Williamson P, Brown J, Levene MI. Randomised controlled double blind study of role of recombinant erythropoietin in the prevention of chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; **76**(F):190-192.
- 28 Meyer M, Meyer J, Commedford A y cols. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity: results of a double blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; **93**:918-924.
- 29 Maier RF for the European Multicentre Erythropoietin Study. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; **330**:1173-1178.
- 30 Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1995; **126**:421-426.
- 31 Caplan M, Millard D. Efficacy and cost analysis of treating low birth weight infants with erythropoietin. *J Pediatr* 1995; **127**:672-673.
- 32 Asch J, Wedgwood JF. Optimizing the approach to anemia in the preterm infant: is there a role for erythropoietin therapy? *J Perinatol* 1997; **17**:276-282.
- 33 Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1996; **128**:518-523.
- 34 Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996; **129**:258-263.
- 35 Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, Liestol K, Lindermann R, Whitelaw A, Tollosfrud PA, Daae L y cols. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the hematological response in premature infants on a high protein and iron intake. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:56-61.
- 36 Brown MS, Shapiro H. Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1996; **128**:512-517.
- 37 Wilimas JA, Crist WM. Erythropoietin - not yet a standard treatment for anemia of prematurity. *Pediatrics* 1995; **95**:9-10.