

Anemia del prematuro

Dr. Hugo Donato



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol. 1 N° 3: 85-90
Septiembre - Diciembre, 1997

Servicio de Hematología, Policlínico Basecero

En los últimos 25 años se ha producido un importante ascenso en los porcentajes de sobrevivencia de los recién nacidos (RN) pretérmino, estando actualmente en el orden del 75% o más para los pretérminos de muy bajo peso de nacimiento (MBPN) (<1500 gs). Como consecuencia, la cantidad de RN que requieren transfusiones múltiples por padecer Anemia del Prematuro (AP) es cada vez mayor.

Los mecanismos involucrados en la AP son múltiples (figura 1). Todos los niños nacen con valores similares de eritropoyetina (EPO) circulante, independientemente de su edad gestacional (EG); pero en las semanas subsiguientes al nacimiento, en los RN MBPN se va evidenciando una falta de correlación entre descenso de Hb circulante y aumento en la producción de EPO, que es más evidente cuanto más pretérmino es el niño, llegando así a alcanzar valores de EPO que son de 10 a 100 veces menores que los esperados para el grado de anemia. Esta inhibición de la síntesis de EPO lleva a menor producción de hematíes y consecuente disminución de la Hb circulante; asimismo esta menor producción, en presencia de una rápida velocidad de crecimiento, resulta en una dilución de la masa eritrocitaria circulante que contribuye a la anemia. Como factor agravante, y debido a las patologías inherentes a los mismos, estos neonatos son sometidos a reiteradas extracciones de sangre para análisis de laboratorio; así, se ha determinado que los volúmenes de sangre extraída (VSE) en la primera semana de vida oscilan entre 20 y 30 ml, pudiendo alcanzar, en el caso de niños en asistencia respiratoria mecánica, volúmenes equivalentes al 40% de su volemia (tabla 1). La destrucción eritrocitaria acelerada, ya sea por envejecimiento

(considerando una vida media de 30 a 50 días) o por hemólisis secundaria a sus patologías asociadas (sepsis, shock, etc.), es otro factor interviniente. En líneas generales, entonces, podríamos decir que se puede diferenciar entre una AP «precoz», evidenciada en las primeras 2 semanas y determinada fundamentalmente por los VSE, y una AP «tardía», determinada fundamentalmente por la persistente falta de una producción adecuada de EPO.

Como consecuencia, los pretérminos MBPN se han transformado en uno de los principales grupos de pacientes expuestos a recibir transfusiones masivas: entre el 80 y 90% de ellos requerirán transfusiones de glóbulos rojos (figura 2), y en aproximadamente la mitad de los mismos los volúmenes recibidos acumulativamente llegarán a exceder su propia volemia.

En la búsqueda de alternativas a la terapia transfusional, entre 1987 y 1990 se establecieron los fundamentos teóricos y fisiopatogénicos necesarios para la utilización de EPO humana recombinante (rHuEPO) en el tratamiento de la AP. Primero, Shannon y col y Rhondeau y col demostraron que los progenitores eritropoyéticos de los RN MBPN respondían adecuadamente a la estimulación con rHuEPO. Posteriormente, entre 1990 y 1992, se dieron a conocer los resultados de los primeros ensayos clínicos, caracterizados por utilizar las dosis de rHuEPO habitualmente usadas en la insuficiencia renal crónica (10 a 600 UI/Kg/semana) y con suplemento de hierro no superior a 3 mg/Kg/día: en la mayoría de estos estudios se evidenció una respuesta reticulocitaria de alguna magnitud en respuesta al tratamiento, pero en ninguno se pudo demostrar una disminución en el requerimiento transfusional (RT).

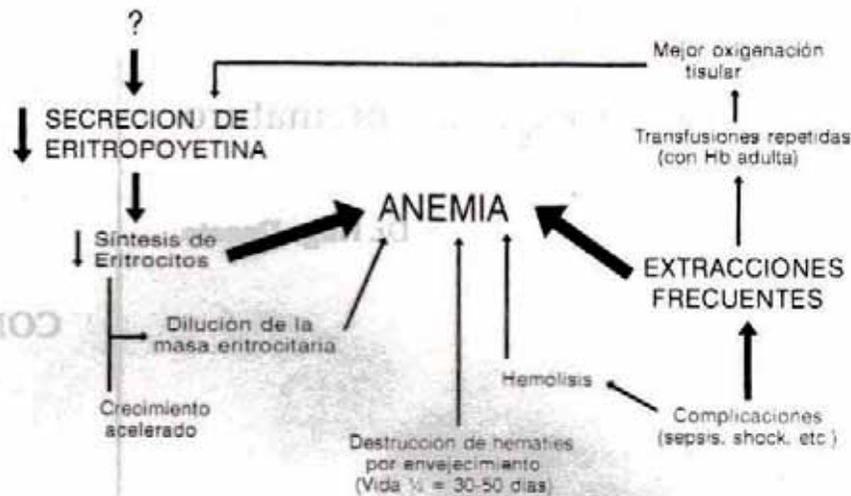


Fig. 1. Mecanismos involucrados en la anemia del prematuro.

Tabla 1. Volumen de extracciones durante la primera semana de vida

| PACIENTES | n | VOLUMEN EXTRAIDO (ml/semana) | EXTRACCIONES (n/semana) |
|-----------|----|---------------------------------|----------------------------|
| EN ARM | 8 | 33,4 ± 8,8 | 51 |
| SIN ARM | 11 | 9,6 ± 2,2 | 12 |
| TOTAL | 19 | 19,6 ± 12,6 | 29 |

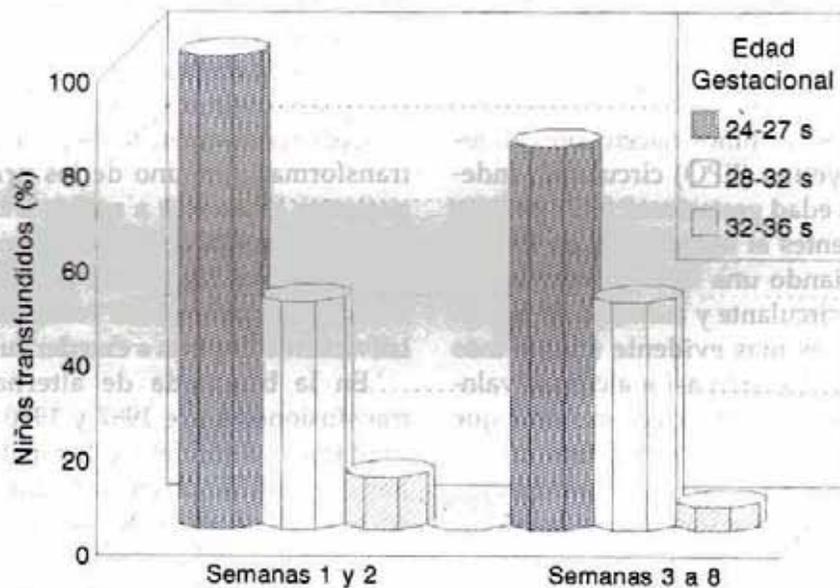


Fig. 2. Requerimiento transfusional en pretérminos. NY, 1993-1994.

Entre 1993 y 1995 se publicaron varios ensayos realizados, en general, con altas dosis de rHuEPO (500 a 1.250 UI/Kg/semana) y con suplemento de hierro mayor de 3 mg/Kg/día, pudiendo evidenciarse en todos una disminución significativa en la cantidad de transfusiones recibidas. Messer y col. compararon 31 niños tratados con diferentes dosis de rHuEPO (300, 600 y 900 UI/Kg/semana) con 20 con-

troles, demostrando una reducción significativa del requerimiento transfusional en los grupos tratados con rHuEPO en comparación al grupo control, pero sin diferencias entre los tratados con distintas dosis. Meyer y col. randomizaron 80 RN < 1.500 gs para recibir placebo o rHuEPO (600 UI/Kg/semana), observando reducción a 1/3 en el total de transfusiones administradas y en la cantidad de pacientes que las

requirieron. En ninguno de estos dos trabajos se incluyeron niños con patología respiratoria severa. En nuestro estudio, 32 RN MBPN recibieron placebo o rHuEPO a diferentes dosis (150, 300 y 750 UI/Kg/semana), independientemente de la gravedad de sus patologías; en el grupo tratado con la mayor dosis logramos disminuir significativamente la cantidad de niños transfundidos, el número de transfusiones por paciente y el volumen promedio recibido, tanto en comparación con los niños tratados con placebo como con los que habían recibido dosis más bajas (tabla 2). El estudio cooperativo norteamericano comparó 77 pretérminos < 1.250 gs tratados con rHuEPO (500 UI/Kg/semana) con 80 niños tratados con placebo, demostrando disminución de la cantidad de transfusiones por paciente y del volumen transfusional recibido (tabla 3); la baja incidencia de transfusiones en este estudio podría explicarse por el hecho de haber utilizado criterios transfusionales muy estrictos y por haber excluido pacientes con patologías severas. En resumen, la mayoría de los autores coinciden en que la administración de rHuEPO a dosis superiores a 500 UI/Kg/semana,

complementado con hierro a no menos de 6 mg/Kg/día, induce una marcada estimulación de la eritropoyesis y disminuye considerablemente el RT; comenzar el tratamiento a las 2 o 3 semanas de vida, y continuarlo durante 6 a 8 semanas, parece ser el esquema que se ha demostrado efectivo.

Por el contrario, aun no está claramente establecida la utilidad de su administración desde las primeras horas de vida, para disminuir el RT en las primeras 2 semanas, durante las cuales el principal factor causante de la anemia es la magnitud del VSE para estudios de laboratorio. Carnielli y col administraron rHuEPO (1.200 UI/Kg/semana) desde el 2° día de vida a 22 RN < 1.750 gs, reduciendo la cantidad de transfusiones de 3,1 a 0,8 por paciente; el elevado peso promedio de este grupo (1.328 gs), la exclusión de patologías severas, los criterios transfusionales amplios adoptados y la falta de un grupo placebo relativizaron el impacto de estos resultados. El grupo cooperativo europeo randomizó 244 niños < 1.500 gs para recibir rHuEPO (750 UI/Kg/semana) o ningún tratamiento, logrando disminuir el número de transfusiones de 1,25 por paciente en el grupo control a 0,8

Tabla 2. Requerimientos transfusionales

| GRUPO | n | PACIENTES TRANSFUNDIDOS n (%) | VOLUMEN RECIBIDO (ml) | TRANSFUSIONES POR PACIENTE |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Placebo | 9 | 7(77.8) | 46±33 | 2.0±1.9 |
| EPO 150 UI | 8 | 3(37.5) | 52±51 | 0.9±1.7 |
| EPO 300 UI | 8 | 5(62.5) | 39±32 | 1.5±1.6 |
| EPO 750 UI | 7 | 1(14.3)* | 10 (a) | 0.1±0.4 |

*: p<0.04

(a): única transfusión

Tabla 3. Requerimientos transfusionales. Shannon y col, 1995

| GRUPO | n | PACIENTES TRANSFUNDIDOS n (%) | VOLUMEN RECIBIDO (ml) | TRANSFUSIONES POR PACIENTE |
|---------|----|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| rHuEPO | 77 | 44 (57%) | 18.5±23.0 | 1.1±1.5 |
| Placebo | 80 | 55 (69%) | 23.9±25.7 | 1.6±1.7 |
| p | | 0,18 | 0,023 | 0,046 |

en el grupo tratado; sin embargo, en este estudio tampoco se utilizó grupo placebo y además fueron excluidos los niños en asistencia respiratoria. Recientemente, Ohls y col. administraron rHuEPO (1.400 UI/Kg/semana) o placebo a 20 pretérminos MBPN desde el día 1 al 14 de vida, reduciendo el RT de 1,4 a 0,2 por paciente; el pequeño número de pacientes estudiados limita la importancia de estos resultados. En nuestro país se está finalizando un estudio multicéntrico en el cual se llevan randomizados 85 prematuros MBPN para recibir rHuEPO (1.250 UI/Kg/semana, IV) (GRUPO A; n:43) o Placebo (GRUPO B; n:42) desde el día 2 al día 14; posteriormente, se administra rHuEPO (750 UI/Kg/semana, SC) a todos los pacientes durante 6 semanas más. Hasta la fecha, si bien el grupo A presentó valores significativamente mayores de hematocrito y de recuento reticulocitario que el grupo B ($p < 0.05$), no hubo diferencias en el requerimiento transfusional (total o el de las primeras 2 semanas) entre ambos grupos (tabla 4). Los niños con

PN < 750 gs recibieron menos transfusiones que los de mayor peso, tanto durante las primeras 2 semanas (2.0 ± 1.5 vs 0.5 ± 0.9 transfusiones/paciente, respectivamente; $p < 0.001$) como en el total del periodo estudiado (4.0 ± 3.1 vs 1.1 ± 1.6 transfusiones/paciente, respectivamente; $p < 0.001$). En el subgrupo de RN con PN < 750 gs y VSE > 30 ml/Kg se observó diferencia significativa entre los grupos A y B en el RT de las primeras 2 semanas (tabla 5).

La administración de rHuEPO en periodo neonatal no parece traer complicaciones de importancia; los efectos colaterales asociados con su administración a enfermos con insuficiencia renal no han sido observados. En algunos de los primeros estudios se describió disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) como consecuencia del tratamiento en prematuros MBPN. Las experiencias «in vitro» de Migliacci y Migliacci y de Christensen y col. sugieren la hipótesis de que la neutropenia sería consecuencia de una modulación «hacia abajo» de la pro-

Tabla 4. Requerimientos transfusionales. Administración precoz de rHuEPO

| PERIODO | | GRUPO A (n: 43) | GRUPO B (n: 42) |
|---------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| Primeras 2 semanas | Pacientes transfundidos | 17 (39.5%) | 20 (47.6%) |
| | Transfusiones/paciente | 0.8 ± 1.2 | 1.0 ± 1.4 |
| | Volumen transfundido (ml/Kg) | 12.5 ± 18.0 | 14.3 ± 20.5 |
| Total | Pacientes transfundidos | 25 (58.1%) | 27 (64.3%) |
| | Transfusiones/paciente | 1.8 ± 2.2 | 2.0 ± 2.7 |
| | Volumen transfundido (ml/Kg) | 29.9 ± 38.2 | 29.6 ± 41.8 |

p: NS para todas las diferencias

Tabla 5. Requerimientos transfusionales. Administración precoz de rHuEPO. Menores de 750 gs con VSE > 30 ml/Kg

| PERIODO | | GRUPO A (n: 12) | GRUPO B (n: 7) | p |
|---------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|------|
| Primeras 2 semanas | Pacientes transfundidos | 10 (83.3%) | 7 (100%) | NS |
| | Transfusiones/paciente | 1.6 ± 1.1 | 3.0 ± 1.6 | 0,08 |
| | Volumen transfundido (ml/Kg) | 25.4 ± 17.5 | 46.9 ± 23.4 | 0,04 |
| Total | Pacientes transfundidos | 11 (91.7%) | 7 (100%) | NS |
| | Transfusiones/paciente | 3.5 ± 2.1 | 6.1 ± 4.2 | 0,27 |
| | Volumen transfundido | 52.1 ± 30.1 | 95.8 ± 62.1 | 0,23 |

| | |
|---|---|
| Disminuir nº y volumen de extracciones para laboratorio | Micrométodos que requieran menor volumen Monitoreos no invasivos Eliminación de análisis no imprescindibles |
| Establecer criterios transfusionales más estrictos | No transfundir para reposición Replanteo de las indicaciones |
| Disminuir la incidencia de enfermedad respiratoria | Corticoides a la madre Surfactante Optima ARM Oxido nítrico |
| Clampeo tardío del cordón umbilical ? | |
| Utilización de rHuEPO | A partir de la 3ª semana de vida Precocemente ? |
| Nuevas prácticas transfusionales | Donante limitado Autotransfusión con sangre de placenta |

Fig. 3. Estrategias para minimizar transfusiones.

de neutrófilos por parte de progenitores hematopoyéticos sensibles al G-CSF que expresan también receptores para EPO; sin embargo, otros autores no han obtenido resultados similares. La mayoría de las observaciones clínicas no han demostrado una caída del RAN asociada al tratamiento. Mas aun, se detectaron RAN $< 1.000 \times \text{mm}^3$ en niños que recibían placebo, tanto en nuestra experiencia (3/9 - 33.3% -) como en la de Shannon y col. (17/80 - 21.4%-); de acuerdo a estos resultados, y como ha sido sugerido por varios autores, una relativa caída del RAN durante los primeros meses de vida parece ser normal en los prematuros MBPN. En el estudio actualmente en curso en nuestro país hemos detectado 61 episodios de hiperplaquetosis (plaquetas $> 500.000/\text{mm}^3$) en una cantidad importante de pacientes (29/85 - 34.1% -), hallazgo no descrito hasta el momento; no hubo evidencia de manifestación clínica asociada a los mismos, y los recuentos plaquetarios se normalizaron espontáneamente en todos los casos. Hasta que punto este efecto podría ser originado por la marcada similitud molecular existente entre la EPO y la Trombopoyetina no pasa de ser, por ahora, una hipótesis para futuras investigaciones.

El uso de rHuEPO no debe hacer olvidar la necesidad de establecer otras medidas para minimizar las necesidades transfusionales (figura 3), enfatizando especialmente sobre la necesidad de establecer criterios transfusionales más estrictos, la utilización de microtécnicas de laboratorio que requieran menor cantidad de sangre, y la adopción de programas de donante único. Los datos comunicados por la Universidad de IOWA son demostrativos de la importancia que pueden adquirir otros factores que no sean el tratamiento farmacológico con rHuEPO. Allí, el porcentaje de prematuros < 1.500 gs que recibieron transfu-

siones fue disminuyendo desde 78% en 1989, a 52% en 1991, y a 32% en 1993; este descenso se atribuyó a la conjunción de varios factores, como ser la incorporación del tratamiento con surfactante, el uso de mejores respiradores, la extracciones de menores VSE para laboratorio, y la aplicación de criterios transfusionales conservadores.

En conclusión, la utilización rutinaria de rHuEPO parece estar justificada para disminuir la probabilidad de ocurrencia de complicaciones transfusionales en esta población de muy alto riesgo, aunque simultáneamente se deberán realizar los máximos esfuerzos para implementar los otros aporte destinados a minimizar el requerimiento transfusional.

BIBLIOGRAFIA:

- Stockmann JA III, Garcia JF, Oski FA. *The anemia of prematurity: Factors governing the Erythropoietin response.* N. Engl. J. Med. 1977; 296: 647-50.
- Stockmann JA III, Graeber JE, Clark DA y col. *Anemia of prematurity: Determinants of Erythropoietin response.* J. Pediatr. 1984; 105: 786-92.
- Brown MS, Phibbs RH, Garcia JF y col. *Postnatal changes in Erythropoietin levels in untransfused premature infants.* J. Pediatr. 1983; 103: 612-7.
- Shannon KM, Naylor GS, Torkildson JC y col. *Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity.* N. Engl. J. Med. 1987; 317: 728-33.
- Rhondeau SM, Christensen RD, Ross MP y col. *Responsiveness to recombinant human Erythropoietin of marrow erythroid progenitors from infants with the «anemia of prematurity».* J. Pediatr. 1988; 112: 935-40.
- Emmerson AJB, Westwood NB, Rackman RA y col. *Erythropoietin responsive progenitors in anaemia of prematurity.* Arch. Dis. Child. 1991; 66: 810-6.
- Yamashita H, Kukita J, Ohga S y col. *Serum Erythropoietin levels in term and preterm infants during the first year of life.* Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1994; 16: 213-8.

- Vivas N, Gonzalez E, Marangunich L y col. Niveles de Eritropoietina (EPO) en recién nacidos de término con peso adecuado a la edad gestacional (RNTPAEG) y en prematuros con peso menor de 1.500 grs (PTMBP). IV Congreso Argentino de Perinatología. Buenos Aires, 1992; 1 al 4 de Setiembre.
- Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. *Am. J. Dis. Child.* 1991; 145: 904-11.
- Kim HC. Red blood cell transfusion in the neonate. *Semin. Perinatol.* 1983; 7: 159-74.
- Blanchette VS, Zipursky A. Assessment of anemia in newborn infants. *Clin. Perinatol.* 1984; 11: 489-510.
- Vivas N, DiGregorio J, Rendo P y col. Volumen de sangre extraído durante los primeros 7 días de vida en PT de muy bajo peso (PTMBP) (< 1.500 grs). IV Congreso Argentino de Perinatología. Buenos Aires, 1992; 1 al 4 de Setiembre.
- Stockmann JA III. Erythropoietin: off again, on again. *J. Pediatr.* 1988; 112: 906-8.
- Halperin DS, Wacker P, Lacourt G y col. Effects of recombinant human Erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: A pilot study. *J. Pediatr.* 1990; 116: 779-86.
- Ohls RK, Christensen RD. Recombinant Erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J. Pediatr.* 1991; 119: 781-8.
- Carnielli V, Montini G, DaRioli R y col. Effect of high doses of human recombinant Erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J. Pediatr.* 1992; 121: 98-102.
- Beck D, Masserey E, Meyer M y col. Weekly intravenous administration of recombinant human Erythropoietin in infants with the anemia of prematurity. *Eur. J. Pediatr.* 1991; 150: 767-72.
- Halperin DS, Felix M, Wacker P y col. Recombinant human Erythropoietin in the treatment of infants with anaemia of prematurity. *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151: 661-7.
- N.Vivas, P.Rendo, J.DiGregorio y col. High Dose of Erythropoietin is Better than Low in the Treatment of Anemia of Prematurity. (Abstract) *Pediatr. Res.* 1994 35 (4, part 2):260A.
- Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamandi E y col. In which neonates does early recombinant human Erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr. Res.* 1993; 34: 675-9.
- Maier RF, Obladen M, Scigalla P y col. 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: 1173-8.
- Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM y col. Double blind trial of recombinant human Erythropoietin in preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 1993; 68: 291-6.
- Messer J, Haddad J, Donato L y col. Early treatment of premature infants with recombinant human Erythropoietin. *Pediatrics* 1993; 92: 519-23.
- Meyer MP, Meyer JH, Commerford A y col. Recombinant human Erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918-23.
- Donato H, Rendo P, Vivas N y col. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing three different doses. *Int. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1996; 3: 279-85.
- Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC y col. Recombinant human Erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
- 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: 421-6.
- Shannon K. Recombinant Erythropoietin in anemia of prematurity: Five years later. *Pediatrics* 1993; 92: 614-6.
- Attias D. Pathophysiology and treatment of the anemia of prematurity. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1995; 17: 13-18.
- Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J. Pediatr.* 1996; 128: 518-523.
- Migliaccio AR, Migliaccio G. Human embryonic hemopoiesis: Control mechanisms underlying progenitor differentiation in vitro. *Dev. Biol.* 1988; 125: 127-34.
- Dessypris EN, Graber SE, Krantz SB y col. Effects of recombinant Erythropoietin on human marrow hematopoietic progenitors in vivo. *Blood* 1987; 70: 132A.
- Christensen RD, Koenig JM, Viskochil DH y col. Down-modulation of neutrophil production by Erythropoietin in human hematopoietic clones. *Blood* 1989; 74: 817-22.
- Christensen RD, Rothstein G. Erythropoietin affects the maturation pattern of fetal G-CSF-responsive progenitors. *Am. J. Hematol.* 1992; 39: 108-12.
- Batton DG, Goodrow D, Walker RH. Reducing neonatal transfusions. *J. Perinatol.* 1992; 12: 152-5.
- Bifano EM, Miggiani P, Parker PR. Impact of transfusion guidelines on transfusion practices in premature infants. *Pediatr. Res.* 1994; 35 (part 2): 216A.
- Liu EA, Mannino FL, Lane TA. Prospective randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. *J. Pediatr.* 1994; 125: 92-6.
- Chang M, McNinch J, Basu R y col. Cloning and characterization of the human megakaryocyte growth and development factor (MGDF) gene. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 511-4.