

Uso de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para evitar anemia en pacientes pretérminos

Abelardo Chávez Laurel,¹ Gerardo Flores Nava²

RESUMEN

La eritropoyetina (Epo) es una hormona (glucoproteína) que regula la producción de hematíes, se une a receptores específicos en la superficie de los precursores eritroides y estimula su diferenciación clonal y maduración. En el feto humano se sintetiza principalmente en el hígado, y después del nacimiento es producida casi en forma exclusiva por las células peritubulares de riñón.

La clonación del gen de la eritropoyetina humana condujo a la disponibilidad de la eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO), y se postuló que ésta puede ser útil para prevenir o tratar las anemias del prematuro.

La eritropoyetina recombinante humana causa estimulación dosis dependiente en la producción de eritrocitos cuando se administra por vía parenteral. Este efecto ya se ha demostrado en pacientes con anemia crónica secundaria a falla renal, en pacientes con SIDA por administración de azidotimidina, y se encuentra en estudio para pacientes con cáncer, y también su administración preoperatoria para realizar hemotransfusiones autólogas u homólogas.

En 1977, Stockman et al. reportaron concentraciones séricas de eritropoyetina en rangos normales o bajos en niños con anemia del prematuro, respecto a adultos normales.

Es bien conocido que las concentraciones de hemoglobina (Hb) disminuyen en todos los infantes durante los primeros meses después del nacimiento y, esto es llamado Anemia Fisiológica del Lactante. En pacientes pretérminos el descenso de la Hb es más importante y más rápido, alcanzando un nadir a las 5-8 semanas. Hasta ahora, la hemotransfusión es la principal manera de corregir la anemia del paciente prematuro. Aunque las hemotransfusiones

son pequeñas, conllevan riesgos significativos y, de este modo cualquier medida que incremente la producción de eritrocitos y reduzca la necesidad de hemotransfusión será bienvenida.

Palabras clave: Eritropoyetina recombinante humana, pretérmino.

ABSTRACT

We treat a group of premature neonates with subcutaneous recombinant human erythropoietin, for prevent anemia of prematurity and erythrocyte transfusions, during six weeks. A dose of 200 Units/kg per day three times a week was used. All patients were given supplemental oral iron therapy at a dose of 6 mg/kg per day.

Mean hematocrit and hemoglobin values was higher in the treatment group. Four neonates required transfusions during the study in the treatment group against eleven in the control group. We conclude that recombinant human erythropoietin is effective in reducing the severity of anemia of prematurity and the need for erythrocyte transfusions.

Key words: Recombinant human erythropoietin, neonates.

INTRODUCCIÓN

La Anemia del Prematuro se presenta desde la 4ª a la 10ª semanas de vida, siendo más frecuente alrededor de la 6ª semana, pudiendo llegar la Hb hasta 7 g/dL, sin presentar repercusión clínica. A diferencia de la anemia de RN pretérminos enfermos que se presenta en las primeras semanas de vida.¹

Esta anemia temprana del prematuro es principalmente debida a una eritropoyesis cuantitativamente insuficiente en esta etapa, llevando a una anemia progresiva, aunado esto a la vida media del eritrocito neonatal que es más corta y a una conti-

¹ Médico residente de la División de Pediatría. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud.

² Jefe de la División de Pediatría. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dr. Gerardo Flores Nava

Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, C.P. 14000, México, D.F.

nua expansión debido a crecimiento rápido, y las pérdidas sanguíneas por flebotomías para estudios de laboratorio imponiéndose a las enormes demandas de la eritropoyesis del RN pretérmino en crecimiento.²

En varios estudios se han encontrado bajas concentraciones de eritropoyetina durante esta edad, las cuales son inapropiadamente bajas para el grado de anemia, lo cual sugiere una inadecuada producción de eritropoyetina,^{1,3} y se caracteriza por reticulocitos bajos, bajos porcentajes de precursores de eritrocitos en la médula ósea, y niveles de eritropoyetina que están dentro o por debajo de rangos normales de adultos sin anemia.

Estudios *in vitro* han demostrado que células progenitoras de eritrocitos en la médula ósea y de la sangre de tales infantes responden normalmente a eritropoyetina.

JUSTIFICACIÓN

La inadecuada producción de eritropoyetina como la principal anormalidad en la fisiopatología de la anemia del prematuro, y múltiples investigaciones que sugieren que la administración de r-HuEPO puede evitar ésta y, en consecuencia, reducir el uso de hemotransfusiones.¹

Las consecuencias de la anemia del prematuro son significativas: taquicardia, taquipnea, apneas, pobre ingesta de alimento y consecuentemente falta de incremento de peso, que llevan a requerir hemotransfusiones y con ello los riesgos que implica.^{4,5}

Los RN pretérminos reciben múltiples transfusiones de paquetes globulares, principalmente por repetidas tomas de muestra y la anemia del prematuro. Y los riesgos de hemotransfusión son muchos entre ellos: infecciones, hemólisis, hiperkalemia, enfermedades por rechazo (trasplante), y otras complicaciones, además de supresión de la eritropoyesis natural por transfundir Hb de adulto.⁶ Otro hallazgo importante es la asociación de r- r-HuEPO y suplementos de hierro con aumento de la eritropoyesis, que con el uso de r-HuEPO solo. Ya que el uso de r-HuEPO a dosis altas puede producir deficiencia marginal de hierro. Datos recientes sobre la administración de hierro sugieren dosis de 2-8 mg/kg/día por VO, aunque también puede usarse por vía parenteral. Y se sugieren dosis de r- r-HuEPO de 300-600 UI/kg/semana para una adecuada estimulación de la eritropoyesis.^{1,3}

El punto final de cualquier estudio usando eritropoyetina en pacientes pretérminos, a nuestro juicio, es reducir el número de homotransfusiones y exposición a diferentes donadores.¹

OBJETIVO

Valorar la utilidad de la eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para disminuir la incidencia de la anemia del prematuro.

HIPÓTESIS

Si la Epo estimula la producción de eritrocitos, entonces la administración de Epo disminuye la anemia de los prematuros.

DISEÑO

Se trata de un estudio clínico, prospectivo y retrospectivo, longitudinal, experimental, abierto y comparativo entre un grupo de neonatos que recibirán r-HuEPO y suplemento de hierro, contra un grupo control histórico que no recibió r-HuEPO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio: Pacientes que ingresaron al Hospital en el área de neonatología.

Tipo de muestra: La muestra se asignó en 2 grupos: un Grupo A que recibió tratamiento, que se obtuvo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio; y un grupo B histórico que no recibió tratamiento, para este último se revisaron todos los expedientes de pacientes ingresados en 1998 y 1999 (que no fueron captados en el grupo A) en el área de Neonatología y se seleccionaron todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y contengan la información necesaria para el estudio, de éstos, realizaremos una muestra aleatoria al mismo número del grupo A.

Tiempo de estudio: Durante el periodo comprendido de abril a diciembre de 1999.

Tamaño de la muestra: Se requirieron de 22 pacientes por grupo para poder determinar si existe un beneficio significativo de la administración de r-HuEPO.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión: Para el grupo A: Edad gestacional menor de 34 semanas al nacimiento y peso menor de 1800g. Y para el grupo B: los antes mencionados, además expedientes completos, administración de hierro y que se hubieran determinado biometrías hemáticas cada semana.

Criterios de exclusión: Para el grupo A: Coagulación intravascular diseminada, hematócrito > 59%. Policitemia, anemia yatrógena, enfermedad hemolítica y enfermedades graves. Y para el grupo B: expedientes incompletos, administración de eritropoyetina en algún momento de su estancia.

Criterios de eliminación: Para el grupo A: Enfermedad grave o que no termine el tratamiento por egreso o cualquier otra causa.

VARIABLES

Dependientes: Niveles séricos de Hb, Hto, hematíes, HCM, reticulocitos, transfusiones de paquete globular, días de estancia intrahospitalaria.

Independientes: Sexo, edad gestacional, edad de inicio de Epo, peso al nacimiento, al inicio del estudio y a su egreso, padecimientos previos.

Parámetros de medición

Se consideró anemia cuando los niveles de hemoglobina disminuían por debajo de 10 mg/dL.

En ambos grupos se midieron niveles de Hb, Hto, hematíes, CHCM cada semana durante el tiempo que duró el estudio, y reticulocitos al inicio y al final del estudio.

Procedimiento del estudio

Se captaron todos los pacientes pretérminos que ingresaron al servicio de neonatología que cumplieron los criterios ya descritos, se tomaron Hb, Hto, hematíes, CHCM y reticulocitos al ingreso del estudio como base, así como edad de vida y peso. A los pacientes del grupo A se les inició eritropoyetina a dosis de 20 U/kg de peso, por vía subcutánea, tres veces a la semana (lunes, miércoles y viernes) durante 3 semanas o hasta su alta. El grupo B no recibió eritropoyetina. Cada semana se monitorizó con fórmula roja (Hb, Hto, hematíes, CHCM) durante las 3 semanas que duró el estudio, y al final nueva determinación de reticulocitos.

Se transfundió paquete globular a los pacientes que presentaron Hb < 10 g/dL a las 3-4 semanas de vida y Hb < 8 g/dL después de las 4 semanas de vida o niveles

Cuadro I. Características de los pacientes.

Variables	Media \pm DS	Grupo A Mínimo	Máximo	Media \pm DS	Grupo B Mínimo	Máximo	Valor <i>p</i>
Edad gestacional	32.3 \pm 1.2	30	34	32.3 \pm 1.6	29	34	0.996
Peso al nacimiento	1326 \pm 246	800	1800	1403 \pm 222	900	1800	0.299
Edad de inicio Epo	24 \pm 11	11	47	22 \pm 11	8	61	0.569
Peso al inicio Epo	1391 \pm 164	970	1690	1406 \pm 199	1000	1800	0.796
Días de estancia	45 \pm 14	29	76	47 \pm 14	22	83	0.707
Peso al egreso	1951 \pm 127	1700	2270	1913 \pm 109	1750	1770	0.309

Cuadro II. Distribución de sexos en ambos grupos.

Sexo	Grupo A	n = 19 (%)	Grupo B	n = 22 (%)	Valor <i>p</i>
Masculino	10	52.6%	11	50%	0.0868
Femenino	9	47.4%	11	50%	

Cuadro III. Resultados de la biometría hemática al ingreso al estudio.

Biometría hemática	Media \pm DS	Grupo A Mínimo	Máximo	Media \pm DS	Grupo B Mínimo	Máximo	Valor <i>p</i>
Hb 0	11.8 \pm 2.1	8.8	17.2	13.2 \pm 1.9	9.2	16.9	0.031
Hto 0	34.8 \pm 6.1	26.6	49.0	39.3 \pm 5.5	27.7	48.8	0.017
Hematíes 0	3.3 \pm 0.5	2.5	4.5	3.8 \pm 0.5	2.8	0.003	4.8
CHCM 0	33.0 \pm 2.0	28.4	35.8	33.7 \pm 0.7	32.2	34.0	0.132

Cuadro IV. Resultados de la biometría hemática en la 1ª semana del estudio.

Biometría hemática	Media \pm DS	Grupo A Mínimo	Máximo	Media \pm DS	Grupo B Mínimo	Máximo	Valor <i>p</i>
Hb 1	11.0 \pm 2.1	8.5	16.3	11.5 \pm 1.7	8.0	14.9	0.405
Hto 1	32.8 \pm 6.1	24.9	46.9	34.4 \pm 4.7	23.8	43.4	0.349 ^{aa}
Hematíes 1	3.2 \pm 0.5	2.3	4.3	3.4 \pm 0.4	2.3	4.3	0.000
CHCM 1	33.3 \pm 1.2	29.2	34.7	33.5 \pm 0.8	31.7	35.1	0.529

mayores de Hb con descompensación hemodinámica (taquicardia, taquipnea y hepatomegalia) o alguna enfermedad grave.

Se anotó si requirió alguna transfusión de paquete globular durante el tiempo que duró el estudio.

Se anotaron todos los resultados en una hoja de recolección de datos.

VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizó estadística descriptiva para analizar las características clínicas iniciales de los pacientes de cada grupo por separado. Se observó el porcentaje de incremento o no de los niveles de Hb, Hto, hematíes, CHCM, reticulocitos y la necesidad de transfusión de paquete globular durante el tiempo que duró el estudio.

Para el análisis comparativo se utilizó estadística inferencial: chi cuadrada y t de Student de acuerdo al caso, para poder determinar relaciones y diferencias estadísticamente significativas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud,

título segundo, capítulo primero artículo 17 fracción III, se considera como investigación con riesgo mayor al mínimo, adjunto a la carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se ingresaron 22 pacientes al grupo A durante el tiempo del estudio, de éstos, se eliminaron 3 porque egresaron del hospital antes de terminar el tratamiento de eritropoyetina. Para el grupo B se revisaron 1595 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología durante 1998 y 1999, sólo 36 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para este grupo control histórico, aleatorizando una muestra de 22 pacientes para tener el mismo número que el grupo A. La edad gestacional fue igual de 32.3 en promedio en ambos grupos, días de vida extrauterina a su ingreso al estudio fue de 24 y 22, peso al ingreso al estudio fue 1391g y 1406g, y a su egreso de 1951g y 1913g, días de estancia intrahospitalaria de 45 y 47 en el grupo A y en el grupo B, respectivamente se observó diferencia de peso al nacimiento 1326g en el grupo A y 1406g en el grupo B en promedio, pero no significativa con $p = 0.229$ (*Cuadro I*). No hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, con una

$p = 0.868$ (*Cuadro II*). Con respecto a las determinaciones iniciales de Hb de 11.8 g/dL y 13.2 g/dL, Hto de 34.8% y 39.3%, hematíes de 3.3 mm³/dL y 3.8 mm³/dL en promedio en el grupo A y B, respectivamente, se observaron niveles más altos de las mismas en el grupo control, siendo más evidente en la cuenta de hematíes con $p = 0.003$, no así en la CHCM que fue prácticamente similar con 33.0% en el grupo A y 33.7% en el grupo B (*Cuadro III*). En las determinaciones subsecuentes se observó descenso de los parámetros analizados en el grupo control, no así en el grupo de tratamiento que prácticamente se mantuvo en mismos rasgos, con Hb 11.6 g/dL y 10.4 g/dL en promedio, de Hto 35.1% y 31.2% en el grupo A y B, con una diferencia significativa $p = 0.015$ y 0.010 , respectivamente. No se observó diferencia significativa en la cuenta de hematíes al final del estudio, $p = 0.123$ (*Cuadros IV y V*). También se observó un incremento evidente en el porcentaje de reticulocitos en el grupo A de 4 a 8.1% con respecto al grupo B que presentó descenso de 3.2 a 2.7%, con una $p = 0.0001$ (*Cuadro VI*). Se hemotransfundieron sólo 4 (21%) pacientes del grupo A, y en el grupo B 11 pacientes (50%), así como el número de veces requeridas en algunos pacientes con una $p = 0.058$, pero sí evidente significancia clínica (*Cuadro VII*), no hubo diferencia significativa en cuanto a la cantidad de sangre extraída durante el estudio para exámenes de laboratorios. Se realizó análisis comparativo de las pato-

logías de ambos grupos no siendo significativo (*Cuadro VIII*). Los padecimientos más frecuentes encontrados fueron en primer lugar, SDR; en segundo, sepsis y en tercero, asfixia perinatal (*Cuadro VIII*). No se observaron reacciones adversas debidas a la administración de r-HuEPO.

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo demuestran que los pacientes que reciben eritropoyetina tuvieron menos incidencia de anemia del prematuro, básicamente en relación con que los niveles de hemoglobina y hematócrito mostraron poco descenso durante el tiempo que duró el tratamiento. Esto repercute en otro beneficio muy importante que es el evitar que los pacientes requieran transfusión de concentrado eritrocitario para reponer la pérdida de hemoglobina, con esto viene aparejado un beneficio en cuanto a costos, también se evita la transmisión de algunos agentes infecciosos virales, además es bien conocido que la transfusión puede inhibir o deprimir a la médula ósea por lo que la recuperación de la misma es lenta y puede perpetuarse la anemia.

Los resultados son similares a los estudios previos^{3,4,7-9}, en algunos han medido folatos en los eritrocitos encontrando niveles altos.⁴ También niveles de hierro sérico y ferritina observando poco descenso en las primeras tres semanas y un aumento franco al término de seis semanas con eritropoyetina.⁷⁻⁹ Nosotros habí-

Cuadro V. Resultados de la biometría hemática al final del estudio.

Biometría hemática	Media \pm DS	Grupo A		Media \pm DS	Grupo B		Valor p
		Mínimo	Máximo		Mínimo	Máximo	
Hb l	11.6 \pm 1.8	8.5	15.4	10.4 \pm 1.2	8.6	13.5	0.015
Hto l	35.1 \pm 5.6	24.9	47.7	31.2 \pm 3.5	26.3	38.4	0.010
Hematíes l	3.4 \pm 0.5	2.3	4.3	3.2 \pm 0.3	2.7	4.1	0.123
CHCM l	32.9 \pm 1.3	29.2	35.5	33.5 \pm 0.8	32.3	35.1	0.079

Cuadro VI. Resultados de los leucocitos.

Reticulocitos	Media \pm DS	Mínimo	Grupo A		Media \pm DS	Grupo B		Valor p
			Máximo	Reticulocitos		Mínimo	Máximo	
Ingreso (n = 16)	4.0 \pm 2.3	1.3	9.0	Ingreso (n = 6)	3.2 \pm 3.2	0.2	9.5	0.521
Egreso (n = 17)	8.1 \pm 2.5	4.5	14.0	Egreso (n = 5)	2.7 \pm 1.5	0.7	5	0.0001

Cuadro VII. Número de pacientes transfundidos en cada grupo.

	Grupo A	n = 16	Grupo B	n = 22	Valor <i>p</i>
Transfusiones	4	21%	11	50%	0.058

mos planeado tomar dichos niveles también al planear el estudio, sin embargo, nuestro laboratorio no cuenta con microtécnica para dichos estudios, por lo que el volumen de sangre que tendríamos que extraer sería muy alto y esto provocaría anemia en los pacientes por lo que decidimos no tomar esos estudios.

Otros autores demostraron que la asociación de EPO con hierro endovenoso tiene un efecto sinérgico con lo que lograron disminuir aún más la cantidad de pacientes que requirieron transfusión de paquete globular que con la EPO sola o con hierro oral.^{1,8,10}

Respecto a la dosis, el último estudio del grupo europeo de estudio de eritropoyetina no demostró beneficio con unas dosis más altas que la utilizada en la mayoría de los estudios, incluyendo el nuestro.¹²

Por lo tanto, con nuestros resultados podemos recomendar el uso de eritropoyetina en neonatos prematuros que ya han salido de algún padecimiento agudo, ya que les evitará la aparición de anemia del prematuro y, por lo tanto, se evitará la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios.

En resumen, nuestros resultados confirman lo que otros estudios han reportado en cuanto a que la eritropoyetina exógena disminuye la incidencia de anemia y

evita la transfusión de concentrados eritrocitarios en los prematuros de muy bajo peso.

CONCLUSIONES

La eritropoyetina humana subcutánea de acuerdo a resultados de nuestro estudio sí es útil para evitar la anemia del prematuro y, en consecuencia, disminuye la frecuencia de hemotransfusiones.

REFERENCIAS

1. Carnielli VP, Da Rioli R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1998; 79 (1): F44-F48.
2. Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, Whitelaw A, Liestol K, Lindemann R et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; 69 (1): 19-23.
3. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Wertz M, Thayer-Moriyama J, Li WY et al. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr* 1992; 120 (4): 586-592.
4. Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68 (3): 291-296.
5. Brown MS, Shapiro H. Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128 (4): 512-517.
6. Rutherford CJ, Schneider TJ, Dempsey Kirn DH, Brugnara C, Goldberg MA. Efficacy of different dosing regimen for recombinant human erythropoietin in a simulated perisurgical setting: the importance of iron availability in optimizing response. *Am J Med* 1994; 96 (2): 139-145.
7. Shanon KM, Keith III JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95 (1): 1-8.
8. 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 (2): 258-263.
9. Shanon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N, Thompson D et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; 118 (6): 949-955.
10. Carnielli V, Montini G, Da Rioli R, Dall' Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121 (1): 98-102.

Cuadro VIII. Padecimientos previos al estudio de los pacientes.

Enfermedad	Grupo A n = 19	Grupo B n = 22	Valor <i>p</i>
DTN <i>in útero</i> (1)	9 (47.3%)	4 (18.1%)	NS
SDR (2)	11 (57.8%)	11 (50%)	NS
Asfixia	6 (31.5%)	11 (50%)	NS
Sepsis	10 (52.6%)	11 (50%)	NS
Icteria	6 (31.5%)	5 (22.7%)	NS
Alterc H-E (3)	10 (52.6%)	9 (40.9%)	NS
Alterc A-B (4)	6 (31.5%)	8 (36.3%)	NS
Atelectasia	5 (26.3%)	11 (50%)	NS
Anemia	7 (36.8%)	6 (27.2%)	NS
HMP (5)	8 (42.1%)	6 (27.2%)	NS

1. Desnutrido; 2. Síndrome de dificultad respiratoria; 3. Hidroelectrolíticas; 4. Ácido base; 5. Hijo de madre preecláptica
NS = No significativo.