

ANEMIAS DEL RECIÉN NACIDO. GUÍA PARA EL USO DE ERITROPOYETINA

Dr. Elio Rojas Escalante

División Neonatología. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

INTRODUCCION

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 (PaO⁺), como la cantidad de hemoglobina disponible, el oxígeno que la Hemoglobina aporta a los tejidos (1,34 ml de oxígeno ligado por gr.) supera holgadamente al disuelto en el plasma que es de 8 mU/ml (3 – 18 mU/ml) (la sangre fetal con índices de PaO⁺ de entre 25 a 28 mmHg, lleva a saturaciones de oxígeno 65% a 70% aproximadamente) existiendo una correlación entre los niveles de EPO y el valor del hematocrito.

Normalmente el porcentaje de extracción de O⁺ (VO⁺ / STO)(Volumen de Oxígeno / Sistema de Transporte de Oxígeno) está en un rango aprox. de 0,15 a 0,33 %; el organismo consume de un 15 a 33% del oxígeno transportado; también el porcentaje de extracción puede depender del nivel de actividad de cada órgano.

Cuando se produce una disminución de aporte de oxígeno a los tejidos (por ejemplo: disminución de hematíes), entran en actividad mecanismos de protección, como la redistribución del volumen minuto cardíaco (aporte de oxígeno) hacia los órganos esenciales, corazón, cerebro, suprarrenales; pueden agregarse otros signos como dificultad respiratoria, apneas, letargias, bradicardias o taquicardias, intolerancia alimentaria, déficit en la curva ponderal, elevada concentración de lactato en sangre.

Otras causas son las de origen **genético** o trastornos hereditarios que pueden acortar la vida media

Tabla 1: Clasificación de anemias del recién nacido.

HEMORRAGIAS

Prenatales

Pérdidas transplacentarias:
Desprendimiento de Placenta
Placenta previa
Vasa Previa
Transfusión intergemelar
Hemorragia Feto materna
Laceración placentaria intra operatoria
Hemorragias Internas Fetales
Endocraneanas
Intra abdominales

Postnatales

Ruptura Hepática
Ruptura Esplénica
Deficiencia de Vitamina K
Déficit de Factores de Coagulación
Perforación o ruptura de la vena umbilical
Desgarros esofágicos
Ruptura o perforación Gástrica / Úlcera
Desgarros de vasos intercostales
Hemorragia Pulmonar
Hemorragia endocraneana

del glóbulo rojo, como la anemia de células anulares (sickle cell), daños en la producción de Hemoglobina como en alfa talasemia y beta talasemia.

Además, 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 eritrocitos, caracterizándose esta anemia por reticulocitopenia, hipoplásia de la médula osea 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.

2. DIAGNOSTICO

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. A continuación,

Tabla 1: Clasificación de anemias del recién nacido (continuación).

ENFERMEDAD HEMOLITICA

Incompatibilidad de Grupo Sanguíneo	Defectos de la Membrana Eritrocitaria
Rh	Esferocitosis
ABO	Eliptosis
Lewis, Duffy, Kell	Estomatocitosis
Defectos metabólicos eritrocitarios	Picnositosis
Deficiencia de piruvato-kinasa	
Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	
Hemoglobinopatías	

HIPOPLASIA DE LA SERIE ROJA

Congénita	Adquirida
Síndrome de Fanconi	Deficiencia de hierro
Síndrome de Blakfan-Diamond	Deficiencias de folatos
Síndrome de Schwachman	Infecciones virales: Citomegalovirus
	Rubeola
	Herpes simplex
	Coxsackie B
	Infecciones por protozoos
	Toxoplasmosis
	Infecciones bacterianas severas

presentamos en la *Tabla 2* un resumen de dichos valores.

3. ERITROPOYESIS

La eritropoyesis da comienzo alrededor de la 14^o semana de gestación, y en la etapa Perinatal es limitada y relativamente inadecuada su producción, que es dependiente de la producción hepática y de una escasa e incompleta producción renal, hasta aproximadamente el 2^o trimestre. La relación entre Eritropoyetina endógena y los niveles de Hemoglobina en el prematuro es compleja.

Investigadores¹ demostraron claramente que los prematuros tienen un adecuado número de progenitores eritroides con una respuesta adecuada a la EPO, y más recientemente comprobaron que la respuesta de los macrófagos, es similar en niños mayores y adultos. Los niveles de EPO medidos intraútero en fetos, son extremadamente bajos (con valores medios de $1,6 \pm 2,5$ mIU /ml), como así también la persistencia de bajos niveles de EPO en los Recién Nacidos Prematuros, lo que llevó a pensar, en la escasa respuesta de los sensores hepáticos a la hipoxemia; al contrario de lo que ocurre en el adulto con los sensores renales.

4. ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (EPO)

En los últimos años la Eritropoyetina Recombinante Humana (rh-EPO) se comenzó a usar para el

tratamiento profiláctico de la anemia del prematuro, 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 y un punto isoeléctrico entre 3,5 y 5,5 por lo que es una glicoproteína ácida.

La célula madre pluripotencial es la originaria de las líneas eritroides, granulocítica y trombocítica.

Las células madre en estado intermedio son:

- *CFU-GEMM*:
Unidad formadora de colonias de Granulocitos, Monocitos, Megacariocitos.
- *BFU-E*:
Unidad formadora de colonias eritrocitarias precoces.
- *CFU-E*:
Unidad formadora de colonias tardías.

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

4.1. Usos

El uso precoz de **Eritropoyetina Recombinante Humana** en Recién Nacidos Prematuros (desde las 29 semanas de edad gestacional y con un peso aproximado como mínimo de 1.000 gr. según la mayoría de las publicaciones ² internacionales) planteándose el inicio del tratamiento desde el 7^o día de

Tabla 2: Rangos eritrocitarios al nacimiento.

	Media	Rango
Hemoglobina	16,9 gr/dl	13,7 – 22 gr/dl
Hematocrito	55 %	47 – 65 %
Hematíes	5.1 millon cél/cmm	4,2 – 5.9 millon cel/cmm
Reticulocitos	5.5%	4,2 % - 7,2 %
Volumen Corpuscular medio	109 fl	104 – 118 fl
Hemoglobina Corpuscular media	37	33 – 41
Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media	32 %	30 % - 35 %

vida en adelante. Aunque a este tratamiento preventivo se están sumando según las últimas publicaciones, el tratamiento precoz de los prematuros de muy bajo peso al nacer (menos de 1.000 gr).

En general la limitante para iniciar precozmente el tratamiento no es el uso de EPO, sino el agregado necesario para lograr una buena respuesta que son el uso de hierro y ácido fólico, medicación que se realiza preferentemente por vía oral, y que en algunas oportunidades por diversas patologías y estado clínico del paciente no puede realizarse, retrasando todo el inicio del tratamiento.

En Nuestro Servicio, no se realiza tratamiento preventivo (por razones institucionales) el uso de EPO, se indica como recuperatorio previo controles de laboratorios, cuando el neonato a tratar presenta un hcto. inferior a 25% y con una reticulocitosis inferior a 1%.

4.2. Esquemas de tratamientos recomendados (preventivos)

Primer Esquema:

En pacientes de menos de 1.000 gr de peso al nacer: Iniciando desde la primera semana de vida (teniendo vías intra vasculares) administrar IV (lento) 200 UI/Kg/día durante 14 días, para luego continuar con 250 UI/Kg/día en 3 dosis semanales por 6 semanas.

Segundo Esquema:

Pacientes de entre 1.000 gr a 1.500 gr de nacimiento: Iniciar el tratamiento a partir del 10° al 14° día de vida (evaluando la gravedad de la patología del paciente: EMH - Sepsis - NEC - Incompatibilidad. RH - etc.) con 250 UI/Kg/d tres (3) veces por semana durante seis (6) semanas (un mínimo de cuatro semanas) prefiriendo la **Vía Subcutánea**.

En pacientes de más de 1.500 gr. al nacer se sugiere evaluar situaciones particulares, de acuerdo al estado clínico del paciente, y según criterio médico.

4.3. Reacciones adversas

Lo más frecuente de encontrar es **hipertensión**, como un fenómeno asociado al rápido incremento de la viscosidad de la sangre por el aumento del hematocrito. En ocasiones de administrarse por vía intravenosa se constataron escalofríos y malestares como hipertermia que cedieron con antipiréticos; en pacientes con trastornos renales se comprobaron aumento del potasio y la creatinina.

5. MEDICACION COMPLEMENTARIA

5.1. 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. Ahí 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 hemátie 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 μ g /Kg, en el recién nacido y de 22 μ g / Kg en el niño.

La dosis mas usada y recomendada en el tratamiento junto a EPO 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 mas aceptada para el tratamiento, y es la que en ocasiones es dificultosa de usar en prematuros muy pequeños por otras patologías concomitantes.

También en algunos estudios se usaron la vía intramuscular con ferroxipolimaltosato en 12 mg / kg / por semana y la también intravenosa a 20 mg / kg / por semana, no obstante sigue siendo la vía oral la más recomendada.

5.2. Acido 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 aceptores 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

La dosis más usada y recomendada en el tratamiento (junto a EPO) es de 6 mg/Kg/día de hierro elemental.

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 y penetra por transporte activo en las células de los tejidos, donde se transforma en poliglutamatos, que participan en el intercambio metabólico monocaebonado. El hígado excreta por bilis 5-metil- H²-PteGlu, pero vuelve a ser reabsorbido en la circulación entero hepática, 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.

5.3. Vitamina B12

Las coenzimas activas metilcobalaminas y 5-desoxiadensilcobalamina 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 anomalías hematológicas que se observan en los pacientes con déficit de vitamina B12, son resul-

tado 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 glucoproteína 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 μ g/kg./ día, según FAO / WHO (Expert Group), se estima una ración diaria mínima requerida de la vitamina de apenas 1 μ ; 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.

6. Controles (Tabla 3)

Previo al inicio del tratamiento con EPO, es conveniente realizar un tamizaje hematológico con registro de hemograma con recuento de eritrocitos, recuento de plaquetas, hematocrito, hemoglobina y reticulocitos, si se puede disponer de dosar, también se recomienda un control de hierro sérico,

Tabla 3: Controles hematológicos.

Inicio	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana	6ª semana
Hgma. Cpto./fla		aumento de leucocitos				
Rto de Plaquetas			1 ^{er} control			
Hematocrito			1 ^{er} control			2 ^{do} control
Conc. de Hb		1 ^{er} control		2 ^{do} control		3 ^{er} control
Rcto. de Reticul.	(ligero aumento)	1 ^{er} control				2 ^{do} control
Hierro Sérico						controles por
Ferritina						disminución
Conc. de Transf.						al tratamiento

ferritina, y saturación de transferrina,

Durante el tratamiento, se recomienda y de acuerdo a la mayoría de las publicaciones sobre este tratamiento los siguientes controles: a la semana de iniciado el tratamiento se observó 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 aumentó alrededor de la 3ª 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

7. PRESENTACIONES

RECORMON-N(Lab. Roche)

Eritropoyetina Beta Recombinante Humana en tres presentaciones inyectables:

Recormon-n 1.000 UI de eritropoyetina humana en forma anhidra.

Recormon-n 2.000 UI de eritropoyetina humana en forma anhidra.

Recormon-n 5.000 UI de eritropoyetina humana en forma anhidra.

Todas las presentaciones contienen una ampolla de disolvente con 1 ml de agua para inyección, debe conservarse a una temperatura de entre +2° C y +8° C. La solución lista para el uso es estable durante 24 horas a igual temperatura.

EPREX (Lab. Janssen-Cilag)

Eritropoyetina Recombinante Humana en dos presentaciones inyectables:

En frasco ampollas listas para usar de 2.000 y 4.000 UI .

EPOIMMUN(Lab. Baxter)

Eritropoyetina Humana Recombinante en cuatro presentaciones:

1.000 UI, 2.000 UI, 4.000 UI y 10.000 UI, todas en envases con un frasco ampolla de eritropoyetina humana recombinante liofilizada y un frasco ampolla con 1 y 2 ml de diluyente, jeringa y aguja descartable.

HEMAX(Lab. Sidus)

Eritropoyetina Humana Recombinante en cuatro presentaciones:

Envases con un frasco ampolla liofilizado de Hemax de 1.000 UI o 10.000 UI y una ampolla diluyente de 1ml; Envases con un frasco ampolla liofilizado de Hemax 2.000 UI o 4.000 UI y jeringa prellenada de 2 ml.

PRONIVEL(Lab. Elea)

Eritropoyetina Humana Recombinante en dos presentaciones:

Frasco ampolla con liofilizado de 2.000 UI o 4.000 UI, cada ampolla de solvente de 2 ml. contiene cloruro de sodio: agua de uso inyectable, recomienda conservarse a una temperatura de entre 2° C y 8° C.

BIBLIOGRAFIA

1. Doyke J. The Role of Erythropoietin in Anemia of Prematurity. *Seminars in Perinatology* 1997; 21: 20-27.
2. Olivieri NF. Fetal Erythropoiesis and the Diagnosis and Treatment of Hemoglobin Disorders in the Fetus and Child. *Seminars in Perinatology* 1997; 21: 63-69.
3. Shefels J, Merz U, Hornchen H. Prevention of Neonatal anemia with recombinant human erythropoietin: a cost-benefit analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1999; 2: 1-5.
4. Carnielli VP, De Riolo R, Montoni GI. supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* 1998; 79: 44-48.
5. Brown MS, Keith JF. Comparison between two and five doses a week of recombinant human erythropoietin for anemia of prematurity: a randomized trial. *Pediatrics* 1999; 104: 210-5.
6. Molteni RA. Hemorragias perinatales. *Pediatrics in Review* 1991; 12: 47-53.
7. Pladys P, Beauchée A, Tison L, Bétremieux P. Haematocrit and red blood cell transport in preterm infants, an observational study. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* 2000; 82: 150-155.
8. Alexander SR. Pediatric Uses of Recombinant Human Erythropoietin: The Outlook in 1991; *American Journal of Kidney Diseases* 1991; 4: 42-53.
9. Michaud JL, Lemieux B, Ogier H, Lambert MA. Nutritional vitamin B12 deficiency: two cases detected by routine newborn urinary screening; *Eur J Pediatr* 1992; 151: 218-220.
10. Carbonell Estrany X, Figueras Aloy J, Perez Fernandez JM, Fernandez Lopez A, Gonzalez LG, Salvia Roiges MD. Usefulness of erythropoietin

- in the treatment of anemia of prematurity. Influence of birth weight. *An Esp Pediatr.* 1999; 51: 281-6.
11. Trentesaux AS, Egreteau L, Santerne B, Morville P. Recombinant human erythropoietin in premature infants. Evaluation of a one year experience. *Arch Pediatr* 1999; 6: 944-51.
 12. Picaud JC, Putet G, Salle BL, Claris O. Iron supplementation in preterm infants treated with erythropoietin. *Arch Pediatr* 1999; 6: 657-64.
 13. Kivivuori SM, Virtanen M, Raivio KO, Viinikka L, Siimes MA. Oral iron is sufficient for erythropoietin treatment of very low birth-weight infants. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 147-51.
 14. Testa M, Reali A, Copula M, Pinna B, Birocchi F, Pisu C, Chiappe F. Role of rHuEpo on blood transfusions in preterm infants after the fifteenth day of life. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 415-20.
 15. Kumar P, Shankaran S, Krishnan RG. Recombinant Human erythropoietin therapy for treatment of anemia of prematurity in very low weight infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinatol* 1998; 18: 173-7.
 16. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, Speer CP, Fellman V, Grauel EL, Groneck P, Wagner M, Moriette G, Salle BL, Verellen G, Scigalla P. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. The European Multicenter rh EPO Study Group. *J Pediatr* 1998; 132: 866-70.
 17. Downey P. Recombinant human erythropoietin as a treatment for anemia of prematurity. *J Perinat Neonatal Nurs* 1997; 11: 57-68.
 18. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Chritensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 13 : 661-5.
 19. Meyer MP. Anaemia of prematurity. *Epidemiology, management and costs.* *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 438-45.
 20. Hematocrit, Hemoglobin, Anemia, Complete Blood Count, Erythropoietin (EPO) & the EPO Test. <http://www.medicinnet.com> (Forum: MedicineNet.com Medical References).