



EDITORIAL

Eritropoyetina en neonatología

Erythropoietin in neonates

J. Figueras Aloy

Servicio de Neonatología, Hospital Clinic, Barcelona, España
Disponible en Internet el 14 de octubre de 2010

En el presente número de *Anales de Pediatría* se publican 3 artículos relacionados con la utilización actual de la eritropoyetina humana recombinante (EPO) en neonatología. El trabajo de Guzmán et al¹ analiza su primera indicación histórica: profilaxis de la anemia hiporregenerativa del prematuro para evitar las transfusiones de hemáties. El estudio de Álvarez et al² revisa otra indicación más novedosa: el tratamiento de la anemia tardía hiporregenerativa que aparece tras algunas anemias hemolíticas, igualmente para evitar transfusiones. Finalmente, nuestro artículo³ analiza la posible relación entre la administración de EPO en el prematuro y la aparición de formas significativas de retinopatía del prematuro (ROP, grado ≥ 2), una complicación que de ser cierta contraindicaría su utilización en el prematuro.

La EPO es una glucoproteína biológicamente activa que estimula la eritropoyesis en la médula ósea al favorecer la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides; también inhibe la apoptosis en las células vasculares y las neuronas, y regula la angiogénesis mostrando el mismo potencial sobre las células endoteliales que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La expresión de la EPO depende de la PaO₂, muy similar al VEGF, y ambos están regulados por un factor inducible por la hipoxia. En el adulto, el 90% de la hormona es elaborada y secretada en las células yuxtglomerulares de las arteriolas aferentes ante situaciones de hipoxia o disminución del flujo sanguíneo renal. En la vida fetal, la producción de EPO se realiza casi exclusivamente en el hígado, el cual responde más lentamente a la hipoxia tisular que el riñón, lo que justificaría los bajos valores de EPO hallados en los prematuros. Éstos poseen un

número adecuado de progenitores eritroides (BFU-E, BPA), que responden a la administración de EPO con un incremento dependiente de la dosis en la síntesis de hemoglobina (Hb) fetal y reticulocitos.

El neonato prematuro presenta frecuentemente una situación de anemia, cuyo momento de presentación proporciona una clara orientación de su etiología: *si aparece durante las dos primeras semanas* probablemente será de causa hemolítica o bien hemorrágica. Esta última, más frecuente, suele deberse a las extracciones sanguíneas efectuadas para las determinaciones analíticas, tanto más frecuentes cuanto más inmaduro sea el pretérmino y grave su patología. *La anemia que se presenta a partir de la segunda semana* y que frecuentemente se solapa con la anterior es la propiamente denominada «anemia del prematuro» o hiporregenerativa. Está influenciada por factores como la menor longevidad del glóbulo rojo en esta época de la vida y el rápido crecimiento del prematuro, si bien se debe especialmente a los bajos valores de EPO, incluso en situación de hipoxemia. Se caracteriza por ser una anemia normocítica, normocrómica, con cifras bajas de reticulocitos y correcta utilización del hierro. *En periodos ulteriores a la octava semana*, la anemia suele ser por déficit de Fe con hipocromía y microcitosis.

Indicaciones de la eritropoyetina humana recombinante en neonatología

Profilaxis de la anemia del prematuro

El tratamiento con EPO en prematuros provoca una buena respuesta eritropoyética demostrable por el incremento de los reticulocitos, del hematocrito y del consumo de hierro,

Correo electrónico: jfiguer@clinic.ub.es

que se objetiva con la disminución de la ferritina⁴. El déficit de Fe, cuyos depósitos ya son escasos en los prematuros, imposibilita la correcta fabricación de Hb. Mantener valores correctos de ferritina o transferrina durante el tratamiento con EPO+Fe es uno de los objetivos fundamentales para el éxito de esta terapéutica⁵.

Publicaciones de finales de los noventa demostraron que el tratamiento con EPO+Fe disminuía el número de transfusiones necesarias, hasta un 20–40%, con menor efecto en prematuros graves. Algunos estudios en nuestro país^{6–8} concluían que los prematuros más inmaduros y graves eran los que requerían más extracciones sanguíneas y necesitaban más transfusiones, y que la administración de EPO disminuía la necesidad de transfusiones tardías (un 40% en nuestro servicio, con mayor impacto en el grupo de prematuros con peso comprendido entre 1.000 y 1.249 g). El 20% de los prematuros tratados con EPO+Fe que recibieron, a pesar de ello, transfusiones tardías eran más pequeños e inmaduros, estaban más graves y habían sido más flebotomizados en cada una de las primeras 4 semanas⁹.

Descartada la utilidad de la EPO en los primeros 7–10 días de vida, pues el origen de esta anemia precoz no es hiporregenerativo, el objetivo de la administración de EPO+Fe será evitar nuevas transfusiones más tardías en los pretérminos de muy bajo peso con posibilidad de ser expuestos a otro donante o evitar la primera transfusión a menudo pasadas las 2 primeras semanas en prematuros menos graves o de más peso. Sólo considerando el número de transfusiones tardías y de donantes se puede hacer una correcta valoración de la utilidad de la EPO en el período neonatal. En nuestro estudio inicial⁹ se comprobó que el 80% de los prematuros tratados con EPO no recibieron ninguna transfusión tardía, frente al 48% del grupo control. Si un prematuro con peso de nacimiento (PN) ≥ 1.000 g requiere una transfusión en las 2 primeras semanas de vida, las bolsitas de concentrado de hematíes disponibles de este donante bastarán para futuras transfusiones. Además, en nuestra experiencia por encima de 1.000 g tampoco se administró ninguna primera transfusión después de los 14 días de vida. Por ello es dudosa la indicación de EPO+Fe en estos niños con peso ≥ 1.000 g. En cambio, los menores de 1.000 g pueden requerir la primera transfusión pasadas las 2 primeras semanas de vida, así como transfusiones repetidas durante el ingreso. Por ello, necesitan 2 o 3 donantes, estando justificada la administración profiláctica de EPO+Fe de una manera precoz, para reducir estas transfusiones tardías. Probablemente la combinación de transfusiones de un solo donante y EPO+Fe puede ser el mejor tratamiento para mantener un adecuado volumen eritrocitario circulante.

El metanálisis de Kotto-Kome et al¹⁰ mostró que la *odds ratio* (OR) de recibir cualquier transfusión, precoz o tardía, fue 0,52 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,34–0,79), pero la significación se debió a la reducción de transfusiones tardías (OR: 0,56; IC del 95%, 0,37–0,83), y los neonatos que podían evitar ser transfundidos fueron aquellos con peso entre 1.000 y 1.500 g y mayores de 29 semanas. Ohls et al¹¹ han descrito que en el seguimiento practicado a los 18–22 meses en 51 ex prematuros menores de 1.000 g, la administración precoz de EPO+Fe no se acompañó de una mejoría en el crecimiento (peso, talla, perímetro craneal) o desarrollo neurológico (CD < 70, ceguera, sordera, parálisis

cerebral moderada o grave). Tampoco influyó en la necesidad de rehospitalización ni disminuyó las transfusiones postalta.

El protocolo para la administración de EPO+Fe más aceptado en la actualidad es: inicio de la EPO a los 3–7 días de vida; dosis de 250 U/kg 3 veces por semana, subcutánea; inicio del Fe 3–7 días después de la EPO, vía oral; dosis desde 2 hasta 12 mg/kg/día de Fe elemental (media de 8 mg); duración del tratamiento con EPO+Fe: 4–6 semanas, dependiendo de la edad de gestación⁶. El control del balance de Fe será estricto, debiéndose mantener valores de ferritina > 100 ng/ml o índices de saturación de transferrina $> 16\%$.

En resumen, la EPO es útil como profilaxis de la anemia del prematuro a fin de disminuir o evitar las transfusiones de hematíes, si bien no ha conseguido evitarlas por completo, sobre todo en el grupo de prematuros más pequeños. Las indicaciones actuales de EPO se limitarán a prematuros con un PN < 1.000 g o bien con un peso comprendido entre 1.000 y 1.250 g acompañado de algún otro factor de riesgo de requerir transfusión¹²: hematocrito $< 46\%$ al nacer y necesidad de CPAP o VPPI durante más de 48 h; extracciones sanguíneas > 9 ml en las primeras 48 h mientras precisa CPAP o VPPI; transfusión sanguínea en las primeras 48 h. Otras medidas profilácticas de la anemia de la prematuridad son: favorecer la transfusión placentaria esperando 30–60 s en seccionar el cordón, o inclusive proceder a la expresión del cordón umbilical en el sentido del recién nacido antes de su pinzamiento; autotransfusiones con sangre del propio cordón que se fracciona y conserva; reducir las extracciones de sangre para exámenes complementarios; reducir las indicaciones de transfusiones de sangre; reducir el número de donantes al fraccionar las bolsas de concentrado de hematíes, y un aporte nutritivo correcto, con suplementos proteicos en la dieta.

Tratamiento de la anemia tardía hiporregenerativa

Ohls et al publicaron el empleo de EPO en el tratamiento de la anemia tardía hiporregenerativa¹³ que se presenta en algunos recién nacidos (RN) postenfermedad hemolítica, a fin de evitarles reingresos para transfusión de hematíes, con la angustia familiar correspondiente. Una vez superados los problemas iniciales de anemia e ictericia en sus diversos grados y formas de presentación, los RN con enfermedad hemolítica se enfrentan a una anemia de instauración a partir de la 2.^a–6.^a semana con respuesta reticulocitaria insuficiente y sintomatología grave que suele requerir transfusiones de hematíes. Los valores de EPO acostumbran a ser bajos con relación al grado de anemia¹³. La reactivación espontánea de la eritropoyesis ocurre a partir de los 2–4 meses. Las mayores series publicadas son las de Donato et al¹⁴ y de Ovali et al¹⁵.

En el estudio de Álvarez et al², las anemias tardías postisoimmunización que tenían los valores de reticulocitos más elevados mostraron mejor respuesta. El empleo de EPO en estos casos indujo un aumento reticulocitario que permitió elevar los valores de hemoglobina¹³ y disminuir la necesidad de transfusiones^{14,15}.

El momento de inicio de la EPO varía desde las 2 semanas hasta los 82 días. Las dosis son las aplicadas al prematuro

(600–900 U/kg/semana)¹³ que se comprobó inducían una estimulación significativa de la eritropoyesis. La duración oscila desde 10 días consecutivos¹³ hasta 5 semanas¹⁵.

Neuroprotección

La EPO tiene importantes funciones no hematopoyéticas en el cerebro y otros órganos, especialmente durante el desarrollo. Los efectos biológicos de la EPO en el sistema nervioso central incluyen la activación de su receptor específico y de la correspondiente señal de transducción. La exposición del receptor EPO es abundante en el cerebro en desarrollo de los mamíferos y disminuye al aproximarse al término de la gestación. La EPO se ha identificado como un agente neurotrófico y neuroprotector en una amplia variedad de experimentos, desde células neuronales en cultivo hasta modelos in vivo de lesión cerebral. La EPO puede producir neuroprotección¹⁶ por varios mecanismos: disminución de la toxicidad del glutamato; producción de factores antiapoptóticos neuronales; reducción de la inflamación; disminución de la lesión ligada al óxido nítrico, y efectos antioxidantes directos. Estas características sugieren que la EPO a dosis altas podría ser útil en el tratamiento de la asfixia perinatal. Se ha administrado a neonatos prematuros humanos (con peso <1.000 g) a dosis de 2.500 U/kg¹⁷ o a ratas a dosis de 5.000 U/kg¹⁸ de EPO (sin Fe) en 3 ocasiones los días 1, 2 y 3 de vida, con buenos resultados y tolerancia.

En la bibliografía se encuentran *otros posibles efectos beneficiosos de la EPO*¹⁹. La EPO, presente en el líquido amniótico, leche y calostro, juega un papel en el desarrollo del tracto gastrointestinal. Las concentraciones en la leche aumentan proporcionalmente a la duración de la tetada al ser secretada activamente por el epitelio de los conductos mamarios. Resiste la digestión y puede favorecer la absorción intestinal de Fe. Su utilización puede reducir la incidencia de enterocolitis necrosante (del 10,8 al 4,6%). La EPO también interviene en el desarrollo de las células endoteliales y del corazón.

Efectos adversos de la eritropoyetina humana recombinante

Los efectos secundarios notificados del tratamiento con EPO son escasos, detectándose en alguna comunicación eventuales *neutropenias* o *trombocitosis*. También se ha descrito la aparición de anticuerpos anti-EPO que provocan *anemia aplásica* en pacientes adultos afectados de insuficiencia renal crónica. En prematuros <1.000 g es posible la aparición de múltiples y pequeños *hemangiomas* por su efecto angiogénico. En nuestro Servicio de Neonatología, desde hace más de una década se trata con EPO a los prematuros de muy bajo PN, sin haber observado efectos secundarios clínicamente notorios^{9,20}.

Como posible efecto adverso se ha descrito recientemente el favorecer la ROP^{21,22}. Se consideran factores de riesgo implicados en la aparición de una ROP la baja edad gestacional o PN, la oxigenoterapia excesiva o con fluctuaciones de la PaO₂, la sepsis o síndrome inflamatorio perinatal, un elevado número de transfusiones de sangre,

las apneas con bradicardia, y la presencia de episodios de hipercarbia e hipocarbia^{23,24}. Se discute el papel que puede jugar la administración de suplementos de Fe, corticoides posnatales y de EPO, siempre asociada a Fe. Metaanálisis recientes de prematuros que recibían EPO antes de los 8 días de vida para reducir la necesidad de repetidas transfusiones sanguíneas mostraron que la EPO era un factor independiente de riesgo para el desarrollo de ROP²⁵ y de ROP grave²³ (con necesidad de tratamiento con láser), mientras que no encontraron diferencias en la ROP si la EPO se administraba después del octavo día de vida^{26,27}. Contrariamente, Suk et al²³ observan que el riesgo de desarrollar ROP se incrementa cuando la EPO se administra después del día 20 de vida y con un total de dosis superior a 20. Recientemente, Shah et al²⁸, en un estudio caso-control con 85 menores de 1.500 g, no han encontrado relación entre la EPO administrada a las dosis habituales y la aparición o gravedad de la ROP. Tampoco aparece ROP si la EPO se administra a neonatos prematuros humanos (con peso <1.000 g), a dosis de 2.500 U/kg/día y sólo en los 3 primeros días de vida, como neuroprotector, y no asociada a hierro¹⁷.

La EPO es necesaria para el desarrollo de la retina. Su receptor está presente en la región de mitosis activa, y aumenta en respuesta a la isquemia. La cantidad de VEGF expresada en la retina se correlaciona con la progresión de la vascularización anormal. La adición de EPO puede causar un nivel umbral de factores angiogénicos que conduzca a una vascularización anormal y aparición de ROP. Los estudios en animales sugieren que el momento de administración de la EPO es crítico, ya que parece tener un papel protector durante la fase 1 de la ROP, que cursa con valores bajos de IGF-1, mientras que puede exacerbar la neovascularización si se administra durante la fase proliferativa de la ROP²⁹. Unos buenos valores posnatales de IGF-1 y un correcto crecimiento posnatal (ganancia de peso) son factores que protegen para el desarrollo de ROP y pueden ser usados para predecir más específicamente qué niños desarrollarán ROP³⁰.

Respecto a la EPO como factor de riesgo para ROP, es difícil separar los efectos de la EPO de los del Fe a dosis altas que suele acompañarla⁵, que también tiene efectos angiogénicos, o de su posible administración intravenosa. En los trabajos recientes en ratas en que se administra EPO como neuroprotector, sin asociarla con Fe, a dosis altas, muy precoces y poco duraderas, no se constata el efecto tóxico sobre la retina, ya que no se acompaña de un aumento de ROP ni de las formas graves¹⁸ y dosis de 30.000 U/kg de EPO sólo provocan lesiones histológicas en la retina de las ratas¹⁸.

En nuestro estudio³, la EPO se administró asociada a Fe de manera precoz (a partir del quinto día de vida) y se encontró un aumento de ROP de grado 1, pero no de formas más graves. Cuando la EPO se da precozmente puede actuar de forma similar al VEGF y permitir la vascularización normal o mínimamente alterada (ROP grado 1), lo cual puede prevenir la subsecuente acumulación del VEGF con aparición de una ROP más grave. En nuestro estudio³, otros factores de riesgo de ROP fueron el peso de nacimiento, la ausencia de cesárea y la necesidad de transfusión de hemáties. Sin embargo, la «ROP significativa (grado ≥ 2)» sólo dependió del peso de nacimiento y de la duración de la ventiloterapia.

Todavía es pronto para conocer la posible toxicidad a largo plazo, que deberá tener en cuenta el riesgo infeccioso y oxidativo que las dosis altas de Fe pueda ocasionar, así como su repercusión en el desarrollo somático, neurológico e inmunológico de los niños tratados cuando alcancen la adolescencia o la edad adulta.

Bibliografía

- Guzmán Cabañas JM, De la Torre Aguilar M, Tofé Valera IM, Muñoz Gomariz E, Ordoñez Díaz MD, Párraga Quiles MJ, et al. Factores de riesgo implicados en la necesidad de transfusión sanguínea en recién nacidos de muy bajo peso tratados con eritropoyetina. *An Pediatr (Barc)*. 2010, doi:[10.1016/j.anpedi.2010.09.003](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.003).
- Álvarez Domínguez E, Pérez Fernández JM, Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X. Tratamiento con eritropoyetina para la anemia tardía tras una enfermedad hemolítica del recién nacido. *An Pediatr (Barc)*. 2010, doi:[10.1016/j.anpedi.2010.09.002](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.002).
- Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Morales-Ballus M, Salvia-Roiges MD, Moretones-Suñol G. Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo, ¿factor de riesgo de la retinopatía del prematuro? *An Pediatr (Barc)*. 2010, doi:[10.1016/j.anpedi.2010.09.001](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.001).
- Carbonell X, Figueras J. Anaemia of prematurity: Treatment with erythropoietin. *Early Human Develop*. 2001;65:63-7.
- Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009;36:27-42.
- Javier Manchón G, Natal A, Coroleu W, Zuasnabar A, Badia J, Junca J, et al. Estudio multicéntrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. *An Esp Pediatr*. 1997;46:587-92.
- Sastre E, Alonso B, Montero R, Álvarez T, Barbadillo F, Carpintero I, et al. Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Factores neonatales predictores de transfusiones. *An Esp Pediatr*. 1998;49:49-54.
- De La Torre MJ, Gascón FJ, Zapatero M, Guzmán J, Huertas D, Ruiz D, et al. Profilaxis de la anemia de la prematuridad con eritropoyetina. Estudio caso-control. *An Esp Pediatr*. 2000;53:243-8.
- Carbonell Estrany X, Figueras Aloy J, Pérez Fernández JM, Fernández A, González G, Salvia MD. Utilidad de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia de la prematuridad. Influencia del peso de nacimiento. *An Esp Pediatr*. 1999;51:281-6.
- Kotto-Kome AC, García MG, Calhoun DA, Christensen RD. Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low-birth-weight neonates, on «early» and «late» erythrocyte transfusions: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2004;24:24-9.
- Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, Dusick AM, Yolton K, Romano E, et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics*. 2004;114:1287-91.
- Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed*. 2003;88:F41-5.
- Ohls RK, Wirkus PE, Christensen RD. Recombinant erythropoietin as treatment for the late hyporegenerative anemia of Rh haemolytic disease. *Pediatrics*. 1992;90:678-80.
- Donato H, Bacciedoni V, García C, Schwartzman G, Néstor V. Tratamiento de la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica del recién nacido con eritropoyetina recombinante. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107:119-25.
- Ovali F. Late anaemia in Rh haemolytic disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F444-6.
- McPherson RJ, Juul SE. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection. *Int J Devl Neuroscience*. 2008;26:103-11.
- Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE. A phase I/II trial of High-Dose Erythropoietin in Extremely Low Birth Weight Infants: pharmacokinetics and safety. *Pediatrics*. 2008;122:383-91.
- Slurski JD, McPherson RJ, Wallace GN, Juul SE. High-dose erythropoietin does not exacerbate Retinopathy of Prematurity in rats. *Pediatr Res*. 2009;66:625-30.
- Juul SE. Nonerythropoietic roles of erythropoietin in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2000;27:527-41.
- Carbonell Estrany X, Figueras Aloy J, Álvarez Domínguez E. Erythropoietin and prematurity-where do we stand? *J Perinat Med*. 2005;33:277-86.
- Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Human Development*. 2008;84:525-32.
- Ohlsson A, Asher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004863.
- Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS*. 2008;12:233-8.
- Castro-Conde JR, Echániz-Urcelay I, Botet-Mussons F, Pallás-Alonso CR, Narbona E, Sánchez-Luna M. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:514-23.
- Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, doi:[10.1002/14651858.CD004865.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004865.pub2). Issue 3. Art.No.:CD004865.
- Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, doi:[10.1002/14651858.CD004868.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004868.pub2). Issue 3. Art.No.:CD004868.
- Schneider JK, Gardner DK, Cordero L. Use of recombinant human erythropoietin and risk of severe retinopathy in extremely low-birth-weight infants. *Pharmacotherapy*. 2008;11:1335-40.
- Shah N, Jadav P, Jean-Baptiste D, Weedon J, Cohen LM, Kim MR. The effect of recombinant human erythropoietin on the development of retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol*. 2010;27:67-71.
- Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: Current concepts in molecular pathogenesis. *Seminars in Ophthalmology*. 2009;24:77-81.
- Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. IGF-1, VEGF y bFGF como factores pronósticos de la aparición de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81:641-6.