

Tratamiento con eritropoyetina en niños críticamente enfermos

R. Chacón Aguilar, M. Escorial Briso-Montiano, M. Sopenrán Rey García, C. García Sanz, M. Rupérez Lucas y J. López-Herce Cid

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Objetivo

Analizar si el tratamiento con eritropoyetina aumenta la hemoglobina (Hb) y disminuye las necesidades transfusionales en niños críticamente enfermos.

Pacientes y métodos

Estudio observacional prospectivo, en 23 niños enfermos en estado crítico de edades entre un mes y 6 años. Se administró una dosis de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) entre 150-750 U/kg/semana distribuida en 3 días. Antes del inicio del tratamiento y semanalmente se realizaron los siguientes controles: hemograma, reticulocitos, sideremia, ferritina y transferrina.

Resultados

Tras el tratamiento con eritropoyetina se observó un aumento progresivo de la serie roja (Hb, hematocrito, hematíes), y la mayor respuesta se encontró a la sexta semana. La Hb al final del tratamiento aumentó un 1,68 g/dl; el hematocrito, un 5 %, y los hematíes, 600.000/mm³. La necesidad de transfusiones disminuyó de 59 antes del inicio del tratamiento con eritropoyetina a 12 en la primera semana de tratamiento; ninguna se realizó a partir de la sexta semana. No se observaron efectos secundarios al tratamiento.

Conclusión

La eritropoyetina puede ser un tratamiento eficaz de la anemia en algunos niños enfermos en estado crítico, disminuyendo el número de transfusiones y aumentando las cifras de Hb.

Palabras clave:

Anemia. Eritropoyetina. Cuidados intensivos. Niño enfermo en estado crítico. Transfusiones.

ERYTHROPOIETIN TREATMENT IN CRITICALLY ILL CHILDREN

Objective

To analyze whether erythropoietin treatment increases hemoglobin and decreases transfusion requirements in critically ill children.

Patients and methods

We performed an observational, prospective study of 23 critically ill children aged between 1 month and 6 years. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) was administered at a dosage of 150-750 U/kg/week over 3 days. Hemogram, reticulocyte, iron metabolism, serum ferritin and transferrin were measured before treatment started and weekly thereafter.

Results

After erythropoietin treatment, hematocrit, hemoglobin and red blood cells progressively increased, with a maximal response in the sixth week. At the end of treatment, hemoglobin increased 1.68 g/dl, hematocrit by 5 % and erythrocytes 600,000/ml/mm³. Transfusion requirements decreased from 59 transfusions at baseline to 12 in the first week of treatment and none from the sixth week. No treatment-related adverse effects were observed.

Conclusion

Erythropoietin can be an effective treatment for anemia in some critically ill children, decreasing the number of transfusions and increasing hemoglobin.

Key words:

Anemia. Erythropoietin. Intensive care. Critically ill children. Transfusions.

Correspondencia: Dr. J. López-Herce Cid.

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Castelo, 49. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: pielvi@ya.com

Recibido en enero de 2004.

Aceptado para su publicación en julio de 2004.

INTRODUCCIÓN

La anemia es una patología con una elevada incidencia en el paciente críticamente enfermo, cuyo origen es generalmente multifactorial (extracciones múltiples, malnutrición, hemorragias)¹. Hasta hace poco tiempo, el único tratamiento era la transfusión de concentrado de hematíes; sin embargo, la sangre es un bien escaso y las transfusiones sanguíneas no están exentas de riesgos infecciosos y otros efectos adversos (reacciones transfusionales, inmunosupresión, sobrecarga de hierro y sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad)^{2,3}.

Por esta razón, se están ensayando otras alternativas terapéuticas, como los sustitutos artificiales de la hemoglobina (Hb) y la administración de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO). La eritropoyetina actúa estimulando la eritropoyesis, la diferenciación de los progenitores eritroides a glóbulos rojos, y previniendo la apoptosis de las células eritroides progenitoras durante el período tardío de la diferenciación⁴. La r-HuEPO ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica, en prematuros, en pacientes oncológicos, en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento con zidovudina, como tratamiento previo a procedimientos quirúrgicos con elevadas pérdidas sanguíneas y en la anemia de pacientes testigos de Jehová^{5,6}. Algunos estudios en adultos han encontrado que la eritropoyetina puede ser eficaz en el tratamiento de la anemia en el paciente crítico^{7,8}. Sin embargo, sólo existe un trabajo no controlado en niños enfermos en estado crítico⁹. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar si la administración de eritropoyetina aumenta los niveles de Hb y disminuye las necesidades transfusionales en este tipo de enfermos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyó a todos los niños ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) que recibieron tratamiento con r-HuEPO desde mayo de 1998 a enero de 2001. Los criterios de inclusión fueron: niños que precisaran más de una transfusión por semana durante un mes o más de 2 transfusiones por semana durante 15 días durante su ingreso en la UCIP, o enfermedades con anemia aguda grave en cifras que requirieran transfusión de concentrado de hematíes. Se excluyó a los pacientes con hemorragia aguda posquirúrgica inmediata (primeras 48 h). Se consideró indicación de transfusión de concentrado de hematíes si la Hb era inferior a 12 g/dl en niños con cardiopatía cianógena, e inferior a 9 g/dl en el resto de los pacientes. El tratamiento con eritropoyetina se inició a dosis de 150 a 450 U/kg/semana en 3 días alternos, vía subcutánea, y se aumentó hasta un máximo de 750 U/kg/semana según la respuesta; la dosis utilizada con mayor frecuencia fue de 450 U/kg/semana (10 niños). En algunos pacientes se administró simultáneamente

4-8 mg/kg/día de hierro, según los niveles previos de sideremia, ferritina y transferrina, a fin de asegurar que sus depósitos fueran suficientes para cubrir la demanda generada por el aumento de la eritropoyesis. En cada paciente se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, peso, antecedentes de prematuridad, diagnóstico de ingreso en UCIP, causa de anemia, presencia o ausencia de sepsis, dosis de r-HuEPO, número de transfusiones durante el tratamiento, duración del tratamiento, reacciones adversas (hipertensión arterial, cefalea, empeoramiento de la función renal, trombosis, mialgias, conjuntivitis) y motivo de retirada. Durante el tratamiento se realizaron los siguientes controles analíticos: hemograma, reticulocitos, sideremia, transferrina y ferritina, antes del inicio del tratamiento; hemograma y reticulocitos, cada 7 días, y sideremia, transferrina y ferritina, cada 15 días. Se analizó la evolución solamente durante el tiempo de ingreso en la UCIP. Los datos fueron analizados con el programa estadístico de Windows SPSS 11.0. Se empleó la prueba de la chi cuadrado (χ^2) para el análisis de variables cualitativas, la t de Student y la U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas entre grupos independientes, y el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas para estudiar los cambios de las diferentes variables respecto al tiempo. Se consideró como significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron a 23 pacientes, 15 varones y 8 mujeres, con una edad media de $14,5 \pm 21,5$ meses (rango, 1 mes-6 años). El peso medio fue de $7 \pm 6,7$ kg (2,1-30,5). La tabla 1 recoge las características generales de los pacientes. Seis pacientes eran quirúrgicos y 17 con patología médica (un 30% de enfermedades respiratorias). Tres niños presentaban cardiopatías cianógenas (pacientes n.º 5, 12 y 18). La causa de la anemia fue multifactorial (enfermedad crónica, infecciones, insuficiencia renal, hemofiltración, extracciones repetidas), excepto un caso con anemia secundaria a hemorragia y otro por aplasia medular.

No se observó reacción adversa alguna al tratamiento con eritropoyetina. En las 3 semanas antes del inicio del tratamiento se realizaron 59 transfusiones, y solamente seis de los niños no habían precisado transfusión alguna. Ya en la primera semana de tratamiento disminuyó el número de transfusiones a 12, y éstas se redujeron progresivamente. A partir de la quinta semana ningún paciente requirió transfusiones (tabla 2). La Hb previa al tratamiento fue de $10,5 \pm 2,1$ g/dl; y al finalizar éste fue de 12,2 g/dl. Ya en la primera semana de tratamiento se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$); no obstante, el incremento de Hb se apreció a lo largo de todo el tratamiento. El hematocrito aumentó un 5% a lo largo del tratamiento, con diferencias significativas ($p < 0,05$) a partir de la primera semana. El número de hematíes se incrementó de un $3,5 \cdot 10^6 \pm 0,7/\text{mm}^3$, antes del tratamiento, a un $4,11 \cdot 10^6/\text{mm}^3$, al final del mis-

TABLA 1. Características de los pacientes

Caso	Edad (meses)	Sexo	Diagnóstico	Causa de anemia	Prematuridad	Dosis r-HuEPO*
1	6	V	I. respiratoria + infección	Multifactorial	No	450
2	8	V	I. respiratoria + infección	Multifactorial	No	450
3	5	M	Parada cardiorrespiratoria	Multifactorial	Sí	250
4	2	V	Bronquiolitis	Multifactorial	Sí	150
5	36	M	Cardiopatía compleja	Multifactorial	No	450
6	2	M	Linfangioma cervical	Hemorragia	No	250
7	72	V	Leucemia mieloide aguda	Aplasia	No	450
8	12	V	Miocardopatía dilatada	Multifactorial	No	450
9	2	V	Íleo meconial	Multifactorial	No	150
10	5	M	Neumonía aspirativa	Multifactorial	No	450
11	2	V	Síndrome hemolítico-urémico	Multifactorial	No	460
12	5	V	Síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico	Multifactorial	No	150
13	1	V	Bronquiolitis. SDRA	Multifactorial	Sí	350
14	3	V	Estenosis subglótica Sepsis	Multifactorial	Sí	450
15	9	V	Tetralogía de Fallot	Multifactorial	No	750
16	4	V	Drenaje venoso anómalo Bronquiolitis	Multifactorial	No	450
17	1	V	Vólvulo intestinal Sepsis	Multifactorial	No	450
18	2	V	Cardiopatía compleja	Multifactorial	No	300
19	6	M	Enterocolitis necrosante Sepsis	Multifactorial	Sí	300
20	48	M	Insuficiencia renal aguda	Multifactorial	No	300
21	72	M	Trasplante cardíaco Insuficiencia renal aguda Hemorragia digestiva	Multifactorial	No	225
22	8	V	Polimalformado Síndrome de Charge	Multifactorial	No	450
23	24	M	Insuficiencia renal crónica Peritonitis	Multifactorial	No	600

*U/kg/semana.

I. respiratoria: insuficiencia respiratoria; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto; r-HuEPO: eritropoyetina humana recombinante.

TABLA 2. Evolución de los parámetros hematológicos

	Previo	1.ª s	2.ª s	3.ª s	4-5.ª s	6-7.ª s	8-9.ª s
Nº de pacientes	23	23	17	11	7	6	4
Transfusiones	59*	12	3	4	6	0	0
Hb (g/dl)	10,5	11,7	11,3	11,5	11,2	12,3	11,9
Hto (%)	31,1	34,8	33,7	34,2	33,4	38,2	36,3
Hematíes (10 ⁶ /µl)	3,5	3,9	3,7	3,8	3,9	4,3	4,2
Reticulocitos (%)	7,2	11,7	12,2	16,5	11	5,5	7
Ferritina (µg/dl)	646,5	406,7	431	598,4	586,5	485,2	557,5
Transferrina (mg/dl)	131,6	167,7	164,1	170,5	153,5	171,5	255
Sideremia (µg/dl)	55	57,6	57,1	51,4	57,4	64,2	49,5

*En las 3 semanas previas.

s: semana; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito.

mo ($p < 0,05$). En los tres parámetros hematológicos el mayor incremento se observó a partir de la sexta semana. Los reticulocitos iniciales fueron de $7,2 \pm 7,1\%$, y a lo largo del

tratamiento se produjo un aumento progresivo con un incremento máximo a la tercera semana ($16,5 \pm 14,3\%$). La sideremia previa al tratamiento fue de $55 \pm 33,2 \mu\text{g/dl}$, incrementándose ligeramente, sin que se observaran diferencias significativas a lo largo del tratamiento. El nivel de transferrina previo fue de $131,6 \pm 49,3 \text{ mg/dl}$, y aumentó en el transcurso del tratamiento, con un incremento máximo en la tercera semana. La ferritina previa fue de $646,5 \pm 477,5 \mu\text{g/dl}$, produciéndose un ligero descenso a lo largo del tratamiento, sin que existieran diferencias significativas.

La duración media del tratamiento fue de $29,5 \pm 20,2$ días (rango, 8-75 días). En un 60,9% de los pacientes se finalizó el tratamiento por resolución de la anemia, un 13% fallecieron mientras estaban recibiendo eritropoyetina, y en un 26,1% el tratamiento se mantuvo al alta de la UCIP.

Dos pacientes no respondieron a la eritropoyetina, uno de los cuales falleció. No existió factor alguno de edad,

sexo, sepsis, prematuridad, niveles de ferritina, relacionado con la falta de respuesta a la eritropoyetina. Cinco pacientes tenían antecedentes de prematuridad. En ellos la respuesta fue mayor que en el resto en la primera semana, y sin embargo posteriormente fue menor. No existieron diferencias en la respuesta entre los niños posquirúrgicos y aquellos con patología médica. Cuando se analizó la respuesta en relación con la dosis, los que recibieron una dosis entre 450 a 750 U/kg/semana tuvieron una mayor respuesta que los que recibieron dosis más bajas (fig. 1), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

DISCUSIÓN

La anemia es un problema que frecuentemente complica la evolución de los niños ingresados en la UCIP⁷. La etiología es variada y es habitual que se asocien varios factores (procedimientos quirúrgicos, deficiencias nutricionales, extracciones frecuentes, hemorragia gástrica por estrés, alteraciones de la coagulación, sepsis, fracaso renal, etc.)². En nuestro estudio la causa más común fue la anemia multifactorial (83%).

En condiciones normales, la respuesta fisiológica ante la anemia consiste en un incremento de los niveles séricos de eritropoyetina. Sin embargo, la anemia que aparece en la insuficiencia renal crónica, en los prematuros y en los pacientes críticos se caracteriza por una disminución de producción de eritropoyetina. En los niños enfermos en estado crítico también se observa una peor respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina endógena⁷.

En nuestro estudio observamos una disminución progresiva en el número de transfusiones administradas a los niños tratados con r-HuEPO, cuando comparamos con los requerimientos transfusionales previos al tratamiento. Además, se produjo un incremento de la Hb y del hematocrito con respuesta reticulocitaria, lo cual parece sugerir que la mejoría de la anemia fue secundaria a un aumento en la eritropoyesis. Nuestros resultados coinciden con los dos estudios prospectivos aleatorizados doble-ciego con grupo control, realizados en adultos enfermos en estado crítico^{7,8}. Los pacientes de estos dos estudios tratados con r-HuEPO requirieron un menor número de transfusiones de concentrado de hematíes que el grupo control, y se produjo un mayor aumento del porcentaje de reticulocitos y Hb. Al igual que en nuestros pacientes, en uno de los estudios la respuesta máxima a la r-HuEPO se observó a las 6 semanas⁷. Por el contrario, en el único estudio pediátrico realizado en niños ingresados en la UCIP diagnosticados de bronquiolitis y anemia, no se observó una disminución de las necesidades transfusionales, aunque aumentó el número de reticulocitos⁹. Sin embargo, nuestros resultados deben ser valorados con prudencia, ya que no se realizó una comparación con un grupo control. Asimismo, hay que tener en cuenta que en los

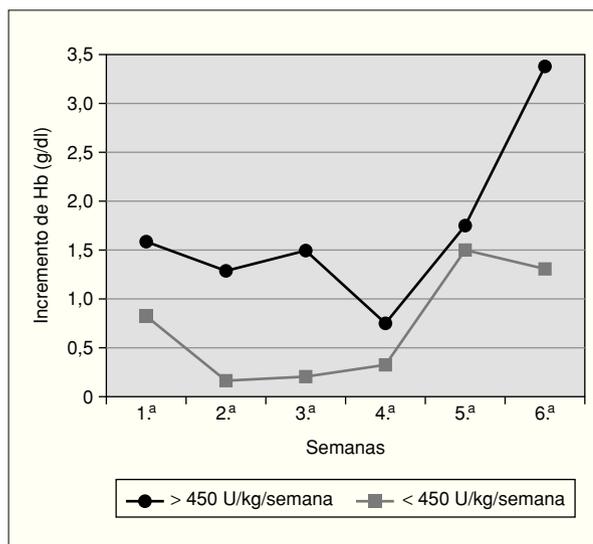


Figura 1. Incremento de las concentraciones de Hb en relación con la dosis de eritropoyetina (diferencias no significativas).

pacientes críticos existen muchos factores que influyen en la producción de la anemia y que varían a lo largo de la evolución. Estos factores podrían haber enmascarado el verdadero efecto de la eritropoyetina en nuestros pacientes.

No se conoce cuál es la dosis más eficaz de r-HuEPO para el tratamiento de la anemia del paciente crítico, por lo que se han administrado dosis muy variables: desde 25-50 U/kg/día 3 días a la semana a 300 U/kg/día por vía subcutánea^{2,3,5,6,10-13}. Nosotros utilizamos una dosis variable, entre 150 y 750 U/kg/semana, según fue avanzando el estudio, lo que dificulta el análisis de los resultados. Aunque no planteamos un estudio comparativo de la eficacia de diferentes dosis, cuando analizamos los resultados encontramos que los pacientes que recibieron una dosis igual o superior a 450 U/kg/semana respondieron mejor que los que recibieron dosis inferiores, aunque las diferencias no fueron significativas. Son necesarios estudios prospectivos que comparen la eficacia de diferentes dosis de eritropoyetina.

Antes de iniciar el tratamiento con r-HuEPO es necesario estudiar el metabolismo del hierro para descartar una anemia ferropénica que se pueda corregir sin necesidad de r-HuEPO, y para comprobar que los depósitos de hierro son suficientes para cubrir la demanda generada por el aumento de la eritropoyesis¹¹. En nuestro estudio se aportó hierro de manera simultánea a la r-HuEPO en un 30% de los pacientes si existían niveles bajos de hierro o ferritina, para evitar un rápido vaciamiento de los depósitos y eliminar el factor más frecuente de fracaso terapéutico. Otras causas de resistencia a la r-HuEPO son las infecciones agudas o crónicas y la hemorragia persistente (se diferencia de la falta de respuesta a la r-HuEPO en

que existiría un aumento del número de reticulocitos con el mantenimiento de las cifras de Hb). La sepsis es uno de los principales factores que influyen en la inadecuada respuesta de la eritropoyetina endógena a la anemia². En nuestro estudio, 2 pacientes no respondieron a la eritropoyetina, sin que en ellos encontráramos factor alguno que explicara esta falta de respuesta.

No aparecieron efectos secundarios atribuibles a la r-HuEPO en ningún paciente. El efecto secundario más habitual es la hipertensión arterial, sobre todo en pacientes previamente hipertensos, que no requiere la suspensión de la r-HuEPO^{3,10,11}. Al no haberse demostrado que la eritropoyetina tenga efectos hemodinámicos directos, se ha sugerido que el aumento de la presión arterial estaría condicionado por cambios fisiopatológicos secundarios al aumento del hematocrito producido por la eritropoyetina (aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la viscosidad)¹¹. En pacientes anémicos con fallo renal terminal, el tratamiento con eritropoyetina puede acelerar su entrada en diálisis, ya que el aumento de la presión arterial agrava el daño renal previo¹¹. Otros efectos secundarios son la trombosis de las fistulas arteriovenosas, mialgias, cefalea, síndrome pseudogripal y conjuntivitis¹¹. El efecto secundario más importante en el tratamiento a largo plazo es la anemia aplásica secundaria a anticuerpos antieritropoyetina. Hasta el momento sólo se ha observado en pacientes con insuficiencia renal crónica, aunque no se puede descartar que este efecto aparezca en otras patologías. Por este motivo, ante la presencia de anemia inexplicable durante el tratamiento con r-HuEPO, se debe hacer determinación de anticuerpos antieritropoyetina, y si se detectan, se suspenderá el tratamiento inmediatamente¹⁴.

Concluimos que la r-HuEPO puede ser un tratamiento eficaz de la anemia en algunos niños enfermos en estado crítico, disminuyendo el número de transfusiones y aumentando las cifras de Hb. Sin embargo, nuestro estudio no aporta suficientes evidencias científicas para hacer una recomendación general del tratamiento en este tipo de enfermos. Son necesarios estudios comparativos amplios que confirmen su eficacia y seguridad, y determinen cuál es la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento más adecuados en el niño enfermo en estado crítico.

Agradecimientos

Al Dr. Corsino Rey Galán de la UCIP del Hospital Central de Asturias por su colaboración en la puesta en marcha del protocolo de tratamiento con eritropoyetina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Nells H, Mélot C, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:159-62.
2. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:2773-8.
3. Christensen RD. Recombinant erythropoietin. *Pediatr Rev* 1991;12:244-8.
4. Koury MJ, Sawyer ST, Brandt SJ. New insights into erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2002;9:93-100.
5. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997;336:933-8.
6. Rothstein P, Roye D, Verdisco L, Stern L. Preoperative use of erythropoietin in an adolescent Jehovah's witness. *Anesthesiology* 1990;73:568-70.
7. Corwin HL, Gettinger A, Rodríguez RM, Pearl RG, Gubler D, Enny C, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346-50.
8. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2827-35.
9. Jacob BR, Lyons K, Brill R. Erythropoietin therapy in children with bronchiolitis and anemia. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:44-8.
10. León Molinari P, Jiménez Monteagudo M, Barona Zamora P, Riol Diego M, Castro Paz L, Sierrasesúmaga Ariznavarreta L. Eritropoyetina recombinante humana en la anemia asociada al cáncer infantil: estudio de la identificación de factores predictivos de la respuesta. *An Esp Pediatr* 1998;49:17-22.
11. Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Colles GA, Williams JD. Recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anaemia: An update. *Nefrologia* 1990;10(Suppl 2):23-32.
12. Levine EA, Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Egrie JC, Sehgal HL, et al. Perioperative recombinant human erythropoietin. *Surgery* 1989;106:432-8.
13. Atabek U, Álvarez R, Pello MJ, Alexander JB, Camishion RC, Curry C, et al. Erythropoietin accelerates hematocrit recovery in post-surgical anemia. *Am Surg* 1995;61:74-7.
14. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.